

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quetiapina Qualigen Farma 50 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Quetiapina Qualigen Farma 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Quetiapina Qualigen Farma 200 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Quetiapina Qualigen Farma 300 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Quetiapina Qualigen Farma 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Quetiapina Qualigen Farma 50 mg contiene 50 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina)

Excipiente con efecto conocido: 14 mg de lactosa por comprimido.

Quetiapina Qualigen Farma 150 mg contiene 150 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina)

Excipiente con efecto conocido: 42 mg de lactosa por comprimido.

Quetiapina Qualigen Farma 200 mg contiene 200 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina)

Excipiente con efecto conocido: 56 mg de lactosa por comprimido.

Quetiapina Qualigen Farma 300 mg contiene 300 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina)

Excipiente con efecto conocido: 85 mg de lactosa por comprimido.

Quetiapina Qualigen Farma 400 mg contiene 400 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina)

Excipiente con efecto conocido: 113 mg de lactosa por comprimido.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Los comprimidos de liberación prolongada de Quetiapina Qualigen Farma 50 mg son redondos, biconvexos, de color blanco o blanquecino, de 7,1 mm de diámetro y 3,2 mm de grosor con “50” grabado en una cara.

Los comprimidos de liberación prolongada de Quetiapina Qualigen Farma 150 mg son oblongos, biconvexos, de color blanco o blanquecino, de 13,6 mm de longitud, 6,6 mm de ancho y 4,2 mm de grosor, con “150” grabado en una cara.

Los comprimidos de liberación prolongada de Quetiapina Qualigen Farma 200 mg son oblongos, biconvexos, de color blanco o blanquecino, de 15,2 mm de longitud, 7,7 mm de ancho y 4,8 mm de grosor, con “200” grabado en una cara.

Los comprimidos de liberación prolongada de Quetiapina Qualigen Farma 300 mg son oblongos, biconvexos, de color blanco o blanquecino, de 18,2 mm de longitud, 8,2 mm de ancho y 5,4 mm de grosor, con “300” grabado en una cara.

Los comprimidos de liberación prolongada de Quetiapina Qualigen Farma 400 mg son ovalados, biconvexos, de color blanco o blanquecino, de 20,7 mm de longitud, 10,2 mm de ancho y 6,3 mm de grosor, con “400” grabado en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Quetiapina Qualigen Farma comprimidos de liberación prolongada, está indicada 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 han 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 Qualigen comprimidos de liberación prolongada (ver Sección 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Existen regímenes de dosificación 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 Qualigen Farma comprimidos de liberación prolongada, se debe administrar al menos una hora antes de una comida. La dosis diaria al comienzo del tratamiento es de 300 mg en el Día 1 y 600 mg en el Día 2. La dosis diaria recomendada es de 600 mg, no obstante, si está justificado clínicamente se puede aumentar la dosis hasta 800 mg al día. Se debe ajustar la dosis dentro del rango de dosis eficaz de 400 mg a 800 mg al día, dependiendo de la respuesta clínica y de 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 Qualigen Farma comprimidos de liberación prolongada, se debe administrar al acostarse. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg. En los ensayos clínicos, no se observó un beneficio adicional en el grupo de 600 mg en comparación con el grupo de 300 mg (ver sección 5.1). Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 600 mg. Las dosis superiores a 300 mg deben ser iniciadas por médicos con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar. En algunos pacientes, en caso de problemas de tolerancia, los ensayos clínicos han indicado que se puede considerar una reducción de la dosis hasta un mínimo de 200 mg.

Para la prevención de la recurrencia en el trastorno bipolar

Para la prevención de la recurrencia de los episodios maníacos, mixtos o depresivos en el trastorno bipolar, los pacientes que han respondido a quetiapina, en el tratamiento agudo del trastorno bipolar deben continuar con quetiapina, a la misma dosis administrada al acostarse. La dosis de Quetiapina Qualigen Farma comprimidos de liberación prolongada, se puede ajustar dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente dentro del rango de dosis de 300 mg a 800 mg/día. Es importante que para el tratamiento de mantenimiento se utilice la dosis efectiva más baja.

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

Quetiapina Qualigen Farma comprimidos de liberación prolongada, se debe administrar antes de la hora de acostarse. La dosis diaria al inicio del tratamiento es de 50 mg en los Días 1 y 2, y 150 mg en los Días 3 y 4. Se observó efecto antidepresivo con 150 y 300 mg/día en los ensayos a corto plazo como tratamiento adicional (con amitriptilina, bupropion, 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 acontecimientos adversos. Los médicos deben, por tanto, asegurar que se utiliza para el tratamiento la dosis efectiva 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 a comprimidos de liberación prolongada:

Para conseguir una pauta posológica 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 ser tratados con Quetiapina comprimidos de liberación prolongada, 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 Qualigen Farma, se debe utilizar con precaución en personas de edad avanzada, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La velocidad de ajuste de la dosis de Quetiapina Qualigen Farma comprimidos de liberación prolongada, puede necesitar ser más lenta, y la dosis terapéutica diaria menor que la utilizada en pacientes más jóvenes. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30% a 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 de la tolerabilidad de cada paciente. En los pacientes de edad avanzada con episodios depresivos mayores en el TDM, la dosificación debe comenzar con 50 mg/día en los Días 1-3, aumentando a 100 mg/día en el Día 4 y a 150 mg/día en el Día 8. Debe utilizarse la dosis efectiva más baja, comenzando desde 50 mg/día. Si tras la evaluación individualizada del paciente es necesario aumentar la dosis a 300 mg/día, no debería 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 Qualigen Farma, no se debe utilizar en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos que avalen su uso en este grupo de edad. La evidencia disponible de los ensayos clínicos controlados con placebo se presenta en las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2.

Insuficiencia renal:

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

Insuficiencia hepática:

Quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado. Por tanto, Quetiapina Qualigen Farma, 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 de la tolerabilidad de cada paciente.

Método de administración

Quetiapina Qualigen Farma comprimidos de liberación prolongada, se debe administrar una vez al día, sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros, sin partirse, masticarse o triturarse.

4.3. Contraindicaciones

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

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

Dado que Quetiapina tiene varias indicaciones, se debe considerar 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 en monoterapia a largo plazo en pacientes adultos (ver Sección 5.1).

Población pediátrica

Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos con quetiapina han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos (ver sección 4.8), ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, 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 controlar estrechamente a los pacientes hasta que se produzca tal mejoría. Es común en la práctica clínica que el riesgo de suicidio pueda aumentar en las fases iniciales de la recuperación.

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 conocidos factores de riesgo para 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 comórbidas con los episodios depresivos mayores. Por tanto, las mismas precauciones que se toman cuando se trata a pacientes con episodios depresivos mayores deben tomarse cuando se trate a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o los que presentan un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que se deben controlar cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepressivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepressivos 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 en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes 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 de pacientes con TDM la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio observada en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) fue del 2,1% (3/144) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para 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 antidepressivos.

Riesgo Metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar en el momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento. Un empeoramiento de estos parámetros, se debe controlar de una forma clínicamente apropiada (ver también 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 desarrollan 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, tales 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 de 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 podría ser necesario que se considerara la interrupción del tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado (ver Sección 4.8) que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, se debe advertir 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 conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la hipotensión. Se debe considerar una reducción de la dosis o un ajuste de dosis más gradual si se produce hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Convulsiones

En ensayos clínicos controlados, no existió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o con placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Como 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-fosfocinasa. En tal caso, se debe interrumpir el tratamiento con quetiapina y se debe proporcionar el tratamiento médico apropiado.

Neutropenia grave y agranulocitosis

En los ensayos clínicos con quetiapina se ha notificado 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 de post-comercialización algunos casos fueron mortales. Los posibles factores de riesgo para la neutropenia incluyen un recuento bajo preexistente de glóbulos blancos (RGB) en sangre y antecedentes de neutropenia inducida por medicamentos. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. 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 en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/L$). (Ver sección 5.1).

Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) de predisposición obvios, y se debe controlar de manera clínicamente apropiada.

Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo, fiebre, debilidad, letargo, o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con quetiapina. Estos pacientes deben tener un RGB y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

La norquetiapina, un metabolito activo de la quetiapina presenta una afinidad moderada o potente por varios subtipos de receptores muscarínicos. Esta afinidad contribuye a RAM que reflejan los efectos anticolinérgicos cuando se usa la quetiapina a las dosis recomendadas, cuando se usa concomitantemente con otros medicamentos que producen efectos anticolinérgicos y en el contexto de una sobredosis. La quetiapina debe usarse con precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos que producen efectos anticolinérgicos (muscarínicos). La quetiapina debe usarse con precaución en pacientes con diagnóstico actual o antecedentes de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente importante, obstrucción intestinal o enfermedades relacionadas, aumento de la presión intraocular o glaucoma de ángulo estrecho (ver secciones 4.5, 4.8, 4.9 y 5.1).

Interacciones

Ver también la sección 4.5.

La utilización 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 debe 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).

Peso

Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos (ver Secciones 4.8 y 5.1).

Hiperglucemia

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

Lípidos

Se han observado aumentos de triglicéridos, colesterol LDL y total, y disminución de colesterol HDL en ensayos clínicos con quetiapina (ver sección 4.8). Se deben controlar los cambios de 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 de 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). Como 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 se sabe, aumentan el intervalo QT o con neurolépticos de forma concomitante, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome congénito de QT largo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia (ver sección 4.5).

Cardiomiopatía y Miocarditis

Se han notificado cardiomiopatía y miocarditis en ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización (ver sección 4.8). En pacientes con sospecha de cardiomiopatía o miocarditis se debe considerar la suspensión de quetiapina.

Retirada

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

Pacientes 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 controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis 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. Sin embargo, 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 de 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 Reacciones adversas). Esto incluye informes mortales en pacientes que tienen un alto riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que reciben múltiples tratamientos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o pueden no presentar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

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 llevar a cabo las medidas preventivas.

Pancreatitis

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

Información adicional

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

Uso indebido y abuso

Se han notificado casos de uso indebido y abuso. Puede ser necesario tomar precauciones al prescribir quetiapina a pacientes con antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas.

Lactosa

Quetiapina Qualigen Farma comprimidos de liberación prolongada contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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.

Se debe tener precaución al tratar a los pacientes que toman otros medicamentos de actividad anticolinérgica (muscarínica) (ver sección 4.4).

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 del 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 del CYP3A4. Tampoco está recomendado consumir zumo de pomelo durante el tratamiento con quetiapina.

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo, 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 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 (por ejemplo, valproato de sodio) (ver sección 4.4).

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

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

La farmacocinética de valproato de sodio y de quetiapina no se alteró de forma clínicamente relevante cuando se administraron simultáneamente. En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina, o ambos, se encontró una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo que recibió la combinación frente a los grupos en monoterapia.

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

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

Ha habido notificaciones de resultados falsos positivos en enzimo-inmunoensayos 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

La moderada cantidad de datos publicados sobre embarazos de riesgo (por ejemplo, entre 300-1000 resultados de embarazos), incluidas las notificaciones individuales y algunos estudios observacionales, no sugieren un aumento del riesgo de malformaciones debido al tratamiento. Sin embargo, basándose en todos los datos actuales, no se puede extraer una conclusión definitiva. Los estudios con animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Por tanto, quetiapina sólo 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 se deben monitorizar estrechamente.

Lactancia

En base a los datos muy limitados de los informes publicados sobre la excreción de quetiapina en la leche humana, la excreción de quetiapina a dosis terapéuticas parece ser inconsistente. Debido a la falta de datos sólidos, se debe tomar una decisión para interrumpir la lactancia o para interrumpir el tratamiento con quetiapina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Los efectos de quetiapina en la fertilidad humana no se han evaluado. Se han observado efectos relacionados con elevación de los niveles de prolactina en ratas, aunque estos no son directamente relevantes para los humanos (ver sección 5.3 datos preclínicos).

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 debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentemente notificadas con quetiapina ($\geq 10\%$) son somnolencia, mareo, sequedad de boca, dolor de cabeza, síntomas de retirada (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.

Se han referido reacciones adversas cutáneas severas (RACS) asociadas al tratamiento con quetiapina, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés).

Las incidencias de las RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina, se tabulan 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 los acontecimientos adversos 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).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Disminución de la hemoglobina²²</i>	<i>Leucopenia^{1,28}, disminución del recuento de neutrófilos, aumento de eosinófilos²⁷</i>	<i>Neutropenia¹ Trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas¹³</i>	<i>Agranulocitosis²⁶</i>		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			<i>Hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas en la piel)</i>		<i>Reacción anafiláctica⁵</i>	
<i>Trastornos endocrinos</i>		<i>Hiperprolactinemia¹⁵, disminución de T₄ total²⁴, disminución de T₄ libre²⁴, disminución de T₃ total²⁴, aumento de TSH²⁴</i>	<i>Disminución de T₃ libre²⁴, hipotiroidismo²¹</i>		<i>Secreción inapropiada de la hormona antidiurética</i>	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	<i>Elevación de los niveles de triglicéridos</i>	<i>Aumento del apetito, aumento de glucosa en sangre a</i>	<i>Hiponatremia¹ ⁹, diabetes Mellitus^{1,5} Exacerbación de la diabetes</i>	<i>Síndrome metabólico² ⁹</i>		

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
	séricos ^{10,30} Elevación del colesterol total (predominantemente colesterol LDL) ^{11,30} Disminución de colesterol HDL ^{17,30} , aumento de peso ^{8,30}	niveles hiperglucémicos ^{6,30}	pre-existente			
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Sueños anormales y pesadillas, ideación suicida y comportamiento suicida ²⁰		Sonambulismo y reacciones relacionadas tales como hablar dormido y desorden alimenticio relacionado con el sueño		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	<i>Mareo</i> ^{4,16} , <i>somnolencia</i> ^{2,16} , <i>cefalea</i> , <i>síntomas extrapiramidales</i> ^{1,21}	<i>Disartria</i>	<i>Convulsiones</i> ¹ , <i>síndrome de piernas inquietas</i> , <i>discinesia tardía</i> ^{1,5} , <i>síncope</i> ^{4,16}			
<i>Trastornos cardíacos</i>		<i>Taquicardias</i> ⁴ , <i>palpitaciones</i> ^{2,3}	<i>Alteración del QT</i> ^{1,12,18} <i>Bradicardia</i> ³²			Cardiomiopatía Miocarditis
<i>Trastornos oculares</i>		Visión borrosa				
<i>Trastornos vasculares</i>		<i>Hipotensión ortostática</i> ^{4,16}		<i>Tromboembolismo venoso</i> ¹		<i>Ictus</i> ³³
<i>Trastornos respiratorios,</i>		<i>Disnea</i> ²³	<i>Rinitis</i>			

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>torácicos y mediastínicos</i>						
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<i>Sequedad de boca</i>	<i>Estreñimiento, dispepsia, vómitos²⁵</i>	<i>Disfagia⁷</i>	<i>Pancreatitis¹, Obstrucción intestinal/Íleo</i>		
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		<i>Elevación de la alanina-aminotransferasa sérica (ALT)³, elevación de los niveles de gamma-GT³</i>	<i>Elevación de la aspartato-aminotransferasa sérica (AST)³</i>	<i>Ictericia⁵, hepatitis</i>		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>					<i>Angioedema⁵, síndrome de Stevens-Johnson⁵</i>	<i>Necrosis Epidérmica Tóxica, Eritema Multiforme, Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) Vasculitis cutánea</i>
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>					<i>Rabdomiolisis</i>	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			<i>Retención urinaria</i>			
<i>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</i>						<i>Síndrome de abstinencia neonatal de</i>

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
						<i>fármacos</i> ³¹
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			<i>Disfunción sexual</i>	<i>Priapismo , galactorrea , hinchazón de las mamas, trastorno menstrual</i>		
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	<i>Síntomas de retirada (interrupción)^{1,9}</i>	<i>Astenia leve, edema periférico , irritabilidad, pirexia</i>		<i>Síndrome neuroléptico o maligno¹, hipotermia</i>		
<i>Analítica</i>				<i>Aumento del nivel en sangre de creatinina fosfocinasa¹⁴</i>		

- (1) Ver Sección 4.4.
- (2) Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de quetiapina.
- (3) En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde valores normales a >3X ULN en cualquier momento) en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con quetiapina.
- (4) Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa1 adrenérgica, quetiapina puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis. (Ver sección 4.4).
- (5) El cálculo de la frecuencia de estas RAMs se ha realizado solamente a partir de los datos de post-comercialización con la formulación de liberación inmediata de quetiapina.
- (6) Glucosa en sangre en ayunas ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) o glucosa en sangre sin estar en ayunas ≥ 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 relación a 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) Se han observado, más frecuentemente en ensayos clínicos en fase aguda, controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron los síntomas de interrupción, los siguientes síntomas de retirada: insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo, e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente después de una semana de interrupción.
- (10) Triglicéridos ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (pacientes <18 años de edad) en al menos una ocasión.

- (11) Colesterol ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 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 ≥ 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) Ver el texto más abajo.
- (13) Plaquetas $\leq 100 \times 10^9$ /L en al menos una ocasión.
- (14) Basado en los acontecimientos adversos de los ensayos clínicos las notificaciones de aumento de creatina-fosfoquinasa en sangre no se asociaron con el síndrome neuroléptico maligno.
- (15) Niveles de prolactina (pacientes >18 años de edad): >20 μ g/L ($>869,56$ pmol/L) en varones; >30 μ g/L ($>1304,34$ 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 mseg a ≥ 450 mseg con un aumento de ≥ 30 mseg. En los ensayos con quetiapina, controlados con placebo, el cambio medio y la incidencia de pacientes que presentan un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.
- (19) Cambio de >132 mmol/L a ≤ 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 ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) en varones, a ≤ 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 postbasal en todos los ensayos. Los cambios en T₄ total, T₄ libre, T₃ total y T₃ libre se definen como $<0,8 \times \text{LLN}$ (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 ancianos (≥ 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 postbasal 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 postbasal 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 acontecimientos adversos 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 próximo a éste y estar asociada a hipotensión y/o síncope. La frecuencia está basada en informes de reacciones adversas de bradicardias y eventos relacionados observados en todos los ensayos con quetiapina.
- (33) Basado en un estudio epidemiológico retrospectivo no aleatorizado.

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 considerarse para niños y adolescentes. La siguiente tabla resume las RAM que aparecen en una categoría de frecuencia más alta en pacientes pediátricos y adolescentes (10 a 17 años) que en la población adulta o RAM que no se han identificado en la población adulta.

Tabla 2. Reacciones adversas asociadas al tratamiento con quetiapina en niños y adolescentes que ocurren en una frecuencia más alta que en los adultos o que no han sido identificadas en la población adulta.

La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($> 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$; $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$).

SOC	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos endocrinos	Aumento del nivel de prolactina ¹	
Trastornos metabólicos y nutricionales	Aumento del apetito	
Trastornos del sistema nervioso	Síntomas extrapiramidales ^{3,4}	Síncope
Trastornos vasculares	Aumento de la presión arterial ²	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Irritabilidad ³

- Niveles de prolactina (pacientes <18 años): $> 20 \mu\text{g/l}$ ($> 869,56 \text{ pmol/l}$) en hombres; $> 26 \mu\text{g/l}$ ($> 1130,428 \text{ pmol/l}$) en mujeres en cualquier momento. Menos del 1 % de los pacientes presentó un aumento a un nivel de prolactina $> 100 \mu\text{g/l}$.
- Basado en los cambios por encima de los umbrales clínicamente significativos (adaptados de los criterios de los Institutos Nacionales de Salud estadounidenses) o incrementos $> 20 \text{ mmHg}$ para la presión sistólica o $> 10 \text{ mmHg}$ para la presión diastólica en cualquier momento en dos ensayos a corto plazo (3-6 semanas) controlados con placebo en niños y adolescentes.
- Observación: La frecuencia es coherente con la observada en adultos, pero puede estar asociada a diferentes consecuencias clínicas en niños y adolescentes que en adultos.
- Ver sección 5.1.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 e hipotensión. Una sobredosis puede dar lugar a una prolongación del QT, convulsiones, estado epiléptico, rabdomiolisis, depresión respiratoria, retención urinaria, confusión, delirio y/o agitación, coma y muerte.

En caso de sobredosis con quetiapina de liberación prolongada, la sedación máxima y la frecuencia cardíaca máxima aparecen más tarde y el tiempo de recuperación es mayor que en la sobredosis con quetiapina de liberación inmediata.

Los efectos de la sobredosis pueden suponer un mayor riesgo para los pacientes con enfermedad cardiovascular grave previa (ver sección 4.4: Hipotensión ortostática).

Tratamiento de la sobredosis

No existe un antídoto específico para la quetiapina. En caso de signos graves, se debe considerar la posibilidad de que estén implicados varios medicamentos, y se recomienda establecer procedimientos de cuidados intensivos, que incluyen establecer y mantener una vía aérea abierta, garantizar una adecuada oxigenación y ventilación, y monitorización y soporte del sistema cardiovascular.

De acuerdo con la bibliografía publicada, los pacientes con delirio y agitación y un claro síndrome anticolinérgico se pueden tratar con fisostigmina (1 a 2 mg) con control ECG continuo. La fisostigmina no está recomendada como tratamiento estándar debido a su potencial efecto negativo sobre la conducción cardíaca. Se puede usar fisostigmina si no hay aberraciones en el ECG. No usar fisostigmina en caso de arritmia, cualquier grado de bloqueo cardíaco o prolongación del complejo QRS.

Aunque no se ha investigado la prevención de la absorción en la sobredosis, el lavado gástrico puede estar indicado en intoxicaciones graves y, si es posible, debe realizarse durante la primera hora después de la ingestión. Se debe valorar administrar carbón activado.

En caso de sobredosis de quetiapina, la hipotensión refractaria debe tratarse con medidas apropiadas tales como líquidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos. Se deben evitar la adrenalina y la dopamina, ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el contexto del bloqueo alfa inducido por quetiapina.

En el caso de una sobredosis de quetiapina de liberación prolongada, se ha descrito la formación de bezoares gástricos y se recomienda una prueba de diagnóstico por imagen apropiada para orientar mejor el tratamiento del paciente.

La extracción endoscópica de farmacobezoares se ha realizado con éxito en algunos casos.

Se debe mantener la supervisión médica y la observación estrecha hasta que el paciente se recupere.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos; Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas
Código ATC: N05A H04

Mecanismo de acción

La quetiapina es un agente antipsicótico atípico. La quetiapina y el metabolito activo en el plasma humano, la norquetiapina, interactúan con un amplio abanico de receptores de neurotransmisores. La quetiapina y la norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales serotoninérgicos (5HT₂) y dopaminérgicos D₁ y D₂. Se cree que es esta combinación de actividad antagonista de receptores con una mayor selectividad por los receptores 5HT₂ que por los receptores dopaminérgicos D₂ lo que contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y a la baja incidencia de efectos adversos extrapiramidales (EAE) de la quetiapina respecto a los antipsicóticos típicos. La quetiapina y la norquetiapina no tienen afinidad apreciable por los receptores de benzodiazepina, pero sí una afinidad alta por los receptores histaminérgicos y adrenérgicos α_1 y una afinidad moderada por los receptores adrenérgicos α_2 . La quetiapina también tiene escasa o ninguna afinidad por los receptores muscarínicos, mientras que la norquetiapina tiene una afinidad moderada o alta por varios receptores muscarínicos, lo que puede explicar los efectos anticolinérgicos (muscarínicos). La inhibición de NET y la acción agonista parcial en los sitios 5HT_{1A} por la norquetiapina pueden contribuir a la eficacia terapéutica de la quetiapina como antidepressivo.

Efectos farmacodinámicos

La quetiapina es activa en las pruebas de actividad antipsicótica, tales como la evitación condicionada. También bloquea la acción de los agonistas dopamínicos, según mediciones basadas en el comportamiento o mediciones electrofisiológicas, y eleva las concentraciones de los metabolitos de la dopamina, un indicador neuroquímico de bloqueo de los receptores dopaminérgicos D₂.

En las pruebas preclínicas predictivas de EAE, la quetiapina es diferente de los antipsicóticos típicos y muestra un perfil atípico. La quetiapina no produce supersensibilidad a los receptores dopaminérgicos D₂ después de la administración crónica. La quetiapina produce solo una catalepsia débil a dosis eficaces de bloqueo del receptor dopaminérgico D₂. Después la administración crónica, la quetiapina demuestra selectividad por el sistema límbico produciendo un bloqueo de la despolarización de las neuronas mesolímbicas, pero no de las nigrostriatales que contienen dopamina. La quetiapina presenta una carga mínima de distonía en monos capuchinos expuestos a haloperidol o no después de la administración aguda y crónica (ver sección 4.8).

Eficacia clínica

Esquizofrenia

La eficacia de la quetiapina 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 esquizofrenia, y en un estudio clínico de cambio de quetiapina de liberación inmediata a quetiapina de liberación prolongada con control activo en pacientes ambulatorios clínicamente estables con esquizofrenia. El criterio de valoración primario en el ensayo controlado con placebo fue el cambio en la puntuación PANSS total desde el nivel inicial hasta la evaluación final. La quetiapina de liberación prolongada (400 mg/día, 600 mg/día y 800 mg/día) se asoció a una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas psicóticos en comparación con el placebo. La magnitud del efecto de las dosis de 600 mg y 800 mg fue mayor que la de la dosis de 400 mg. En el estudio de cambio con control activo de 6 semanas, el criterio de

valoración primario fue la proporción de pacientes que mostraron falta de eficacia, es decir, que interrumpieron el tratamiento del estudio debido a la falta de eficacia o cuya puntuación PANSS total aumentó un 20 % o más entre la aleatorización y cualquier visita. En pacientes estabilizados con quetiapina de liberación inmediata de 400 mg a 800 mg, la eficacia se mantuvo cuando los pacientes cambiaron a una dosis diaria equivalente de quetiapina de liberación prolongada administrada una vez al día.

En un estudio a largo plazo en pacientes esquizofrénicos estables que se mantuvieron con quetiapina de liberación prolongada durante 16 semanas, la quetiapina de liberación prolongada fue más eficaz que el placebo para prevenir la recaída. El riesgo estimado de recaída después de 6 meses de tratamiento fue del 14,3 % para el grupo de tratamiento con quetiapina de liberación prolongada frente al 68,2 % para placebo. La dosis promedio fue de 669 mg. No hubo hallazgos adicionales de seguridad asociados al tratamiento con quetiapina de liberación prolongada durante hasta 9 meses (mediana de 7 meses). En particular, las notificaciones de acontecimientos adversos relacionados con los EAE y el aumento de peso no se incrementaron durante el tratamiento a largo plazo con quetiapina de liberación prolongada.

Trastorno bipolar

En el tratamiento de los episodios maníacos moderados o graves, la quetiapina demostró una eficacia superior al placebo en la reducción de los síntomas maníacos a las 3 y 12 semanas, en dos ensayos de monoterapia. La eficacia de la quetiapina de liberación prolongada se demostró además con significación frente a placebo en un estudio adicional de 3 semanas. La quetiapina de liberación prolongada se administró en el intervalo de dosis de 400 a 800 mg/día y la dosis media fue de aproximadamente 600 mg/día. Los datos sobre quetiapina en combinación con divalproex o litio en episodios maníacos agudos moderados o graves a las 3 y 6 semanas son limitados; sin embargo, la terapia de combinación fue bien tolerada. 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, la quetiapina de liberación prolongada a 300 mg/día demostró una eficacia superior al placebo en la reducción de la puntuación MADRS total.

En 4 ensayos clínicos adicionales de quetiapina, con una duración de 8 semanas en pacientes con episodios depresivos moderados o graves en el trastorno bipolar I o bipolar II, la quetiapina de liberación inmediata a 300 mg y 600 mg fue significativamente superior al placebo en los criterios de valoración relevantes de mejora media de la MADRS y de respuesta definida como al menos una mejora del 50 % en la puntuación MADRS total desde el nivel inicial. No se observaron diferencias en la magnitud del efecto entre los pacientes tratados con 300 mg de quetiapina de liberación inmediata o los tratados con una dosis de 600 mg.

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

En dos estudios de prevención de recidivas que evaluaron la quetiapina en combinación con estabilizadores del estado de ánimo en pacientes con episodios de humor maníacos, depresivos o mixtos, la combinación con quetiapina fue superior a la monoterapia con estabilizadores del estado de ánimo para aumentar el tiempo hasta la recidiva de cualquier acontecimiento relacionado con el estado de ánimo (maníaco, mixto o depresivo). Se administró quetiapina dos veces al día hasta un total de 400 mg a 800 mg al día como terapia de combinación con litio o valproato.

En un estudio aleatorizado de 6 semanas con litio y quetiapina frente a placebo y quetiapina en pacientes adultos con manía aguda, la diferencia en la mejoría media de la YMRS entre el grupo de tratamiento complementario con litio y el grupo de tratamiento complementario con placebo fue de 2,8 puntos y la diferencia en % de pacientes que respondieron (definida como una mejora de la YMRS del 50 % con respecto al nivel inicial) fue del 11 % (79 % en el grupo de tratamiento complementario con litio frente al 68 % en el grupo de tratamiento complementario con placebo).

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

Episodios depresivos mayores en el TDM

En dos estudios a corto plazo (6 semanas) participaron pacientes que habían mostrado una respuesta inadecuada a al menos un antidepresivo. La quetiapina de liberación prolongada (150 mg y 300 mg/día), administrada como tratamiento complementario a la terapia antidepresiva instaurada (amitriptilina, bupropión, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina o venlafaxina) demostró superioridad respecto al tratamiento antidepresivo en monoterapia en términos de reducción de los síntomas de la depresión medida por la mejoría de la puntuación MADRS total (cambio medio por mínimos cuadrados frente a placebo de 2-3,3 puntos).

No se han evaluado la eficacia y la seguridad a largo plazo para el tratamiento complementario del TDM; sin embargo, se dispone de información a largo plazo sobre la eficacia y la seguridad de la monoterapia en pacientes adultos (ver más adelante).

Los siguientes estudios se realizaron con quetiapina de liberación prolongada como tratamiento en monoterapia, sin embargo, la quetiapina de liberación prolongada solo está indicada para su uso como terapia complementaria:

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

En un estudio de la monoterapia para la prevención de recidivas, los pacientes con episodios depresivos estabilizados con el tratamiento abierto con quetiapina de liberación prolongada durante al menos 12 semanas se asignaron al azar a quetiapina de liberación prolongada una vez al día o placebo durante hasta 52 semanas. La dosis media de quetiapina de liberación prolongada durante la fase aleatoria fue de 177 mg/día. La incidencia de recidivas fue del 14,2 % para los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada y del 34,4 % para los pacientes tratados con placebo.

En un estudio a corto plazo (9 semanas) con pacientes ancianos sin demencia (de 66 a 89 años) con trastorno depresivo mayor, la quetiapina de liberación prolongada administrada de manera flexible entre 50 mg y 300 mg/día demostró una eficacia superior al placebo para reducir los síntomas depresivos, medida por la mejoría de la puntuación MADRS total (cambio medio por mínimos cuadrados frente a placebo - 7,54). En este estudio, los pacientes asignados al azar a quetiapina de liberación prolongada recibieron 50 mg/día los días 1-3, la dosis podía aumentarse a 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" más abajo), la tolerabilidad de la quetiapina de liberación prolongada una vez al día en pacientes ancianos fue comparable a la observada en adultos (de 18 a 65 años). La proporción de pacientes aleatorizados mayores de 75 años fue del 19 %.

Seguridad clínica

En ensayos clínicos controlados con placebo a corto plazo en la esquizofrenia y la manía bipolar, la incidencia acumulada de síntomas extrapiramidales fue similar a la del placebo (esquizofrenia: 7,8 % para la quetiapina y 8,0 % para placebo; manía bipolar: 11,2 % para la quetiapina y 11,4 % para placebo). Se observaron tasas más altas de síntomas extrapiramidales en los pacientes tratados con quetiapina que en los tratados con placebo en ensayos clínicos controlados con placebo a corto plazo en el TDM y la depresión bipolar. En los ensayos de depresión bipolar controlados con placebo a corto plazo, la incidencia acumulada de síntomas extrapiramidales fue del 8,9 % para la quetiapina frente al 3,8 % para placebo. En ensayos clínicos controlados con placebo a corto plazo de la monoterapia en el trastorno depresivo mayor, la incidencia acumulada de síntomas extrapiramidales fue del 5,4 % para la quetiapina de liberación prolongada y del 3,2 % para placebo. En un ensayo clínico controlado con placebo en pacientes ancianos con trastorno depresivo mayor, la incidencia acumulada de síntomas extrapiramidales fue del 9,0 % para la quetiapina de liberación prolongada y del 2,3 % para placebo. En la depresión bipolar y el TDM, la incidencia de cada uno de los acontecimientos adversos (por ejemplo, acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, discinesia, distonía, inquietud, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotriz y rigidez muscular) no superó el 4 % en ningún grupo de tratamiento.

En estudios a corto plazo de dosis fijas (50 mg/día a 800 mg/día) controlados con placebo (con un intervalo de 3 a 8 semanas), el aumento de peso medio de los pacientes tratados con quetiapina osciló entre los 0,8 kg para la dosis diaria de 50 mg y los 1,4 kg para la dosis diaria de 600 mg (con un aumento menor para la dosis diaria de 800 mg), frente a 0,2 kg en los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes tratados con quetiapina que aumentó ≥ 7 % su peso corporal varió entre el 5,3 % para la dosis diaria de 50 mg y el 15,5 % para la dosis diaria de 400 mg (con un aumento menor para las dosis diarias de 600 y 800 mg), frente al 3,7 % entre los pacientes tratados con placebo.

Un estudio aleatorizado de 6 semanas de litio y quetiapina frente a placebo y quetiapina en pacientes adultos con manía aguda indicó que la combinación de quetiapina con litio provoca más acontecimientos adversos que la combinación de quetiapina con placebo (63 % frente a 48 %). Los resultados de seguridad demostraron una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales notificados en el 16,8 % de los pacientes del grupo de tratamiento complementario con litio y el 6,6 % en el grupo de tratamiento complementario con placebo, la mayoría de los cuales consistió en temblor, notificado en el 15,6 % de los pacientes del grupo de tratamiento complementario con litio y en el 4,9 % del grupo de tratamiento complementario con placebo. La incidencia de somnolencia fue mayor en el grupo de tratamiento complementario con quetiapina y litio (12,7 %) que en el grupo de tratamiento complementario con quetiapina y placebo (5,5 %). Además, el porcentaje de pacientes que aumentó de peso (≥ 7 %) al final del tratamiento fue mayor

entre los que recibieron el tratamiento complementario con litio (8,0 %) que en el grupo de tratamiento complementario con placebo (4,7 %).

Los ensayos a largo plazo para la prevención de recaídas tuvieron un período abierto (de 4 a 36 semanas) durante el cual los pacientes fueron tratados con quetiapina, seguido de un período de privación aleatorizada en el que los pacientes fueron asignados al azar a quetiapina o placebo. En los pacientes que fueron asignados al azar a quetiapina, el aumento de peso medio durante el período abierto fue de 2,56 kg, y en la semana 48 del período aleatorizado, el aumento de peso medio fue de 3,22 kg respecto al nivel inicial del periodo abierto. En los pacientes que fueron asignados al azar a placebo, el aumento de peso medio durante el período abierto fue de 2,39 kg, y en la semana 48 del período aleatorizado, el aumento de peso medio fue de 0,89 kg respecto al nivel inicial del periodo abierto.

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

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

El tratamiento con quetiapina se asoció a un descenso relacionado con la dosis de los niveles de hormonas tiroideas. La incidencia de cambios en la TSH fue del 3,2 % para la quetiapina frente al 2,7 % para placebo. La incidencia de cambios recíprocos, potencialmente significativos a nivel clínico en las hormonas T3 o T4 y TSH en estos ensayos fue rara, y los cambios observados en los niveles de hormonas tiroideas no se asociaron a hipotiroidismo clínicamente sintomático. El descenso del nivel de T4 total y libre fue máximo durante las primeras seis semanas del tratamiento con quetiapina, sin reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En aproximadamente 2/3 de todos los casos, la interrupción del tratamiento con quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre la T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento.

Cataratas / opacidad del cristalino

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

Población pediátrica

Eficacia clínica

Se evaluó la eficacia y seguridad de la quetiapina en un estudio controlado con placebo de 3 semanas para el tratamiento de la manía (n = 284 pacientes de los EE. UU. de 10 a 17 años). Aproximadamente el 45 % de la población de pacientes había sido diagnosticada además de TDAH. Además, se realizó un estudio controlado con placebo de 6 semanas para el tratamiento de la esquizofrenia (n = 222 pacientes de 13 a 17 años). En ambos estudios, se excluyó a los pacientes con falta de respuesta conocida a la quetiapina. El

tratamiento con quetiapina se inició a 50 mg/día y el día 2 se incrementó a 100 mg/día; posteriormente la dosis se ajustó al objetivo (manía: 400-600 mg/día; esquizofrenia: 400-800 mg/día) utilizando incrementos de 100 mg/día administrados dos o tres veces al día.

En el estudio de la manía, la diferencia en el cambio medio por mínimos cuadrados respecto al valor inicial en la puntuación YMRS total (tratamiento activo menos placebo) fue de -5,21 para 400 mg/día de quetiapina y de -6,56 para 600 mg/día de quetiapina. Las tasas de respuesta (mejoría de YMRS ≥ 50 %) fueron del 64 % para 400 mg/día de quetiapina, del 58 % para 600 mg/día y del 37 % en el grupo de placebo.

En el estudio de la esquizofrenia, la diferencia en el cambio promedio por mínimos cuadrados respecto al valor inicial en la puntuación PANSS total (tratamiento activo menos placebo) fue de -8,16 para 400 mg/día de quetiapina y de -9,29 para 800 mg/día de quetiapina. Ni el régimen de dosis baja (400 mg/día) ni el de dosis alta (800 mg/día) de quetiapina fueron superiores al placebo en términos de porcentaje de pacientes que lograron una respuesta, definida como una reducción de ≥ 30 % desde el nivel inicial en la puntuación PANSS total. Tanto en la manía como en la esquizofrenia, las dosis más altas dieron como resultado tasas de respuesta numéricamente más bajas.

En un tercer ensayo controlado con placebo a corto plazo de quetiapina en monoterapia en niños y adolescentes (10 a 17 años) con depresión bipolar no se demostró eficacia.

No hay datos disponibles sobre la persistencia del efecto o la prevención de recidivas en este grupo de edad.

Seguridad clínica

En los ensayos pediátricos a corto plazo de quetiapina descritos anteriormente, las tasas de EAE en el grupo de tratamiento 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 ≥ 7 % del peso corporal inicial en el grupo de tratamiento 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 conducta suicida en el grupo de tratamiento 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 prolongada de seguimiento postratamiento del ensayo de depresión bipolar se produjeron dos episodios adicionales de conducta suicida en dos pacientes; uno de estos pacientes estaba en tratamiento con quetiapina en el momento del episodio.

Seguridad a largo plazo

Una extensión abierta de 26 semanas de los ensayos agudos (n = 380 pacientes), con quetiapina administrada de forma flexible a entre 400 y 800 mg/día, proporcionó datos de seguridad adicionales. En niños y adolescentes se notificó un aumento de la presión arterial y el aumento del apetito, los síntomas extrapiramidales y el aumento del nivel sérico de prolactina se notificaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes que en pacientes adultos (ver secciones 4.4 y 4.8).

Con respecto al aumento de peso, al ajustar para el crecimiento normal a largo plazo, se utilizó un aumento de al menos 0,5 desviaciones estándar del índice de masa corporal (IMC) respecto al nivel inicial 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 comprimidos de liberación prolongada, alcanza concentraciones plasmáticas máximas de quetiapina y de norquetiapina aproximadamente 6 horas después de su administración (T_{max}). Las concentraciones molares máximas en el estado de equilibrio del metabolito activo norquetiapina son el 35% de las observadas para quetiapina.

La farmacocinética de quetiapina y de norquetiapina es lineal y proporcional a la dosis para dosis de hasta 800 mg administradas una vez al día. Cuando se compara quetiapina comprimidos de liberación prolongada, administrada 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 concentración plasmática-tiempo (AUC) es equivalente, pero la concentración plasmática máxima (C_{max}) es un 13% inferior en el estado de equilibrio. Cuando se compara quetiapina comprimidos de liberación prolongada, con quetiapina comprimidos de 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_{max} y en el AUC de quetiapina comprimidos de liberación prolongada, de aproximadamente el 50% y el 20%, respectivamente. No se puede excluir 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_{max} ni en el AUC de quetiapina. Se recomienda que quetiapina comprimidos 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 el 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 sólo se observa a concentraciones de aproximadamente 5 a 50 veces mayores que las observadas en un rango de dosis en humanos de 300 a 800 mg/día. En base a estos resultados *in vitro*, no es probable que la co-administración de quetiapina con otros 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

Género:

La farmacocinética de quetiapina no difiere entre hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada:

El aclaramiento medio de quetiapina en los 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 m²), pero los valores individuales de aclaramiento se encuentran dentro del rango 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 se metaboliza ampliamente en 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 10-12 años de edad y en 12 adolescentes, que estaban en tratamiento estable con 400 mg de quetiapina (quetiapina comprimidos recubiertos con película) 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_{max} en los niños estuvo en el extremo superior del rango observado en los adultos. El AUC y la C_{max} para el metabolito activo, norquetiapina, fueron más altos, aproximadamente el 62% y 49% en niños (10-12 años), respectivamente y el 28% y 14% en adolescentes (13-17 años), respectivamente, en comparación con los adultos.

No se dispone de información de quetiapina comprimidos 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, 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 tiroidea; en monos cynomolgus, se han observado hipertrofia de las células foliculares del tiroides, un descenso en los niveles plasmáticos de T₃, una disminución de la concentración de hemoglobina y un descenso en el recuento de glóbulos rojos y

blancos; 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 por encima de aquellos en 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

Copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo (1:1), tipo A

Lactosa

Estearato de magnesio

Maltosa cristalina

Talco

Recubrimiento

Copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo (1:1), tipo A

Citrato de trietilo

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de aluminio y PVC/PCTFE opacos, blancos, en una caja de cartón y un prospecto de instrucciones.

Los tamaños de los envases son:

Quetiapina Qualigen Farma 50 mg: 10, 30, 50, 60 y 180 comprimidos

Quetiapina Qualigen Farma 150 mg: 10, 30, 50, 60 y 180 comprimidos

Quetiapina Qualigen Farma 200 mg: 10, 30, 50, 60 y 180 comprimidos

Quetiapina Qualigen Farma 300 mg: 10, 30, 50, 60 y 180 comprimidos

Quetiapina Qualigen Farma 400 mg: 10, 30, 50, 60 y 180 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

Neuraxpharm Spain, S.L.U.
Avda. Barcelona, 69
08970 Sant Joan Despí
Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

-

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

Mayo 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2021