FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zenaxel 25 mg/ml suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de suspensión oral contiene 25 mg de quetiapina (como quetiapina fumarato).

Excipientes con efecto conocido:
Este medicamento contiene 0,3 mg de benzoato de sodio en cada ml.
Este medicamento contiene 30 mg de sorbitol en cada ml.
Este medicamento contiene 22,5 mg de propilenglicol en cada ml.
Este medicamento contiene 1 mg de metil parahidroxibenzoato (E218) en cada ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral.
Suspensión de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zenaxel 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 han respondido al tratamiento con quetiapina.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Existen regímenes de dosificación diferentes para cada indicación. Por tanto, se debe asegurar que los pacientes reciban una información clara sobre la dosificación adecuada para su enfermedad. Puede haber disponibles otros productos que contienen quetiapina. El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y dosis más apropiadas según la edad, el peso y la dosis.

Equivalencia de dosis para la jeringa:

Cantidad medida (ml)	Cantidad de quetiapina (mg)
1 ml	25 mg

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

2 ml	50 mg
4 ml	100 mg

Nota: el volumen total de la jeringa es de 5 ml.

Equivalencia de dosis para el vaso dosificador:

Cantidad medida (ml)	**Cantidad de quetiapina (mg)**
6 ml	150 mg
8 ml	200 mg
9 ml	225 mg
12 ml	300 mg
15 ml	375 mg
16 ml	400 mg
24 ml	600 mg

Nota: el volumen total del vaso dosificador es de 20 ml.

Adultos

Para el tratamiento de la esquizofrenia

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

A partir del Día 4, la dosis debe titularse hasta la dosis eficaz habitual de 300 a 450 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente, la dosis puede ajustarse dentro del rango de 150 a 750 mg/día.

Para el tratamiendo de episodios maníacos de moderados a graves en el trastorno bipolar

Para el tratamiento de episodios maníacos asociados al trastorno bipolar, Zenaxel debe administrarse dos veces al día. La dosis total diaria para los primeros cuatro días de tratamiento es de 100 mg (Día 1), 200 mg (Día 2), 300 mg (Día 3) y 400 mg (Día 4). Los ajustes posteriores de la dosis hasta 800 mg/día para el Día 6 deben realizarse en incrementos no superiores a 200 mg/día.

La dosis puede ajustarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente, dentro del rango de 200 a 800 mg/día. La dosis eficaz habitual está en el rango de 400 a 800 mg/día.

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

Zenaxel debe administrarse una vez al día, al acostarse. La dosis total diaria para los primeros cuatro 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 pacientes individuales, en caso de problemas de tolerancia, los ensayos clínicos han indicado que puede considerarse 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 recurrencias de episodios maníacos, mixtos o depresivos en el trastorno bipolar, los pacientes que hayan respondido a quetiapina para el tratamiento agudo del trastorno bipolar deben continuar la terapia con la misma dosis. La dosis puede ajustarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente, dentro del rango de 300 a 800 mg/día administrados dos veces al día. Es importante utilizar la dosis eficaz más baja para el tratamiento de mantenimiento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes en edad avanzada

Como con otros antipsicóticos, Zenaxel debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada, especialmente durante el periodo inicial de ajuste de dosis La velocidad de ajuste de la dosis puede necesitar ser más lenta y la dosis terapéutica diaria menor que la utilizada en pacientes más jóvenes, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente. 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.

La eficacia y seguridad no se ha evaluado en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el contexto del trastorno bipolar.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Zenaxel 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 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, Zenaxel 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 25 mg/día. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 25 - 50 mg/día hasta una dosis eficaz, dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad de cada paciente.

Forma de administración

Para uso oral.
Zenaxel puede administrarse con o sin alimentos.
Para las instrucciones sobre el uso de la jeringa y el vaso dosificador, consultar la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Población pediátrica

La 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 en el trastorno bipolar 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 antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con el 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 los 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). Un estudio de población

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

retrospectivo de quetiapina en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor, mostró un aumento del riesgo de autolesión y suicidio en pacientes de 25 a 64 años, sin antecedentes de autolesiones durante el uso de quetiapina con otros antidepresivos.

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 el placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar (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 angustiosa 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, 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 considerar 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 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.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, así como aquellos con sobrepeso/obesidad o varones.

Convulsiones

En ensayos clínicos controlados, no hubo diferencia en la incidencia de convulsiones entre 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-fosfoquinasa. En tal caso, se debe interrumpir el tratamiento con quetiapina y se debe proporcionar el tratamiento médico apropiado.

Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de este medicamento 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 neutropenia grave (recuento de neutrófilos < 0,5 x 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 pre-existente 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 x 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 x 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 realizar un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, 4.9 y 5.1).

Interacciones

Ver sección 4.5.

La utilización concomitante de quetiapina con un inductor fuerte de enzimas hepáticas, 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 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 cualquier cambio en el inductor sea gradual, y si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo valproato de sodio).

Peso

Se ha notificado 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 de predisposición. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En los pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico, incluyendo quetiapina, se deben observar los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para 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 del 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 en su uso 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 cardiaca congestiva, hipertrofia cardiaca, hipocaliemia o hipomagnesemia (ver sección 4.5).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Reacciones Adversas Cutáneas Graves

Durante el tratamiento con quetiapina, se han notificado muy raramente reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés), incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), la Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (AGEP), el Eritema Multiforme (EM) y la Reacción a Medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), que pueden poner en riesgo la vida o ser mortales. . Las SCARs suelen presentarse con uno o más de los siguientes síntomas: erupción cutánea extensa que puede ser pruriginosa o asociada a pústulas, dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia o neutrofilia. La mayoría de estas reacciones ocurrieron dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento con quetiapina, aunque algunas reacciones tipo DRESS se presentaron dentro de las 6 semanas tras comenzar la terapia. Si aparecen signos o síntomas que sugieran estas reacciones cutáneas graves, se debe suspender inmediatamente la administración de quetiapina y considerar un tratamiento alternativo.

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 pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces 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 el placebo. En dos estudios de 10 semanas de duración, controlados con placebo, con quetiapina 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 (ver sección 4.8) en el tratamiento con quetiapina. Se debe utilizar quetiapina con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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 estrecha monitorización y atención de urgencia.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Puesto 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 pacientes presentaron 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. Se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene:

Benzoato de sodio: Este medicamento contiene 0,3 mg de benzoato de sodio en cada ml.

Sorbitol (E420): Este medicamento contiene 30 mg de sorbitol en cada ml.

Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.

El contenido en sorbitol en los medicamentos por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante.
Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar ni se les debe administrar este medicamento.

Propilenglicol (E1520): Este medicamento contiene 22,5 mg de propilenglicol en cada ml.

Sodio: Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml, esto es, esencialmente "exento de sodio".

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Metilparahidroxibenzoato (E218): Puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Teniendo en cuenta los efectos principales de quetiapina sobre el sistema nervioso central, la 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 utilizan otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos) (ver sección 4.4).

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es la enzima que es responsable principalmente del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, causó 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 se recomienda 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 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 una media del 13% en comparación con 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 de la 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 cualquier 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 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, con litio y quetiapina de liberación prolongada frente a placebo y quetiapina de liberación prolongada en pacientes adultos con manía aguda, se ha observado una mayor incidencia de eventos extrapiramidales asociados (en particular, temblor), somnolencia, y aumento de peso en el grupo de co-administración con litio comparado con el grupo de co-administración con placebo (ver sección 5.1).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las farmacocinéticas de valproato de sodio y de quetiapina no se alteraron de forma clínicamente relevante cuando se administraron simultáneamente. En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes tratados con valproato, quetiapina, o ambos, se encontró una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo tratado con 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 enzimoinmunoensayos 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 expuestos al medicamento (por ejemplo, entre 300-1.000 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 retirada que pueden variar en gravedad y duración tras el parto. Ha habido notificaciones de agitación, hipertonía, 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 robustos, se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con este medicamento, 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).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dada su acción principal sobre el sistema nervioso central, la quetiapina puede interferir en actividades que requieran alerta mental. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni manejen maquinaria hasta que se conozca su susceptibilidad individual a estos efectos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentemente notificadas con quetiapina (≥10%) son somnolencia, cefalea, mareo, boca seca, 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.

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 (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Disminución de la hemoglobina[22]	Leucopenia [1, 28], disminución del recuento de neutrófilos, aumento de eosinófilos[27]	Neutropenia[1], Trombocito-penia, anemia, disminución del recuento de plaqueta[13]	Agranulocitosis [26]		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas en la piel)		Reacción anafiláctica[5]	
Trastornos endocrinos		Hiperprolactinemia [15], Disminución de T_4 total[24], disminución de T_4 libre[24], disminución de T_3[24] total, aumentos de TSH[24]	Disminución de T_3 libre[24], hipotiroidismo[21]		Secreción inapropiada de la hormona antidiurética	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Elevaciones en los niveles de triglicéridos séricos[10, 30] Elevaciones del colesterol total (predominan-temente colesterol LDL)[11, 30] Disminuciones del colesterol HDL[17, 30], aumento de	Aumento del apetito, aumento de la glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos[6, 30]	Hiponatraemia [19], Diabetes Mellitus [1,5], exacerbación de la diabetes pre-existente	Síndrome metabólico [29]		

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	peso[8, 30]					
Trastornos psiquiátricos		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		
Trastornos del sistema nervioso	Mareo[4, 16], somnolencia[2, 16], cefalea, síntomas extrapirami-dales[1, 21]	Disartria	Convulsiones [1], síndrome de la pierna inquieta, discinesia tardía[1, 5], síncope [4, 16] Estado confusional			
Trastornos cardiacos		Taquicardia [4], palpitaciones [23]	Prolongación del QT [1, 12, 18] Bradicardia [32]			Cardiomiopatía y miocarditis
Trastornos oculares		Visión borrosa				
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática[4, 16]		Tromboembolismo venoso [1]		Ictus [33]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea [23]	Rinitis			
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Estreñimiento, dispepsia, vómitos[25]	Disfagia[7]	Pancreatitis [1], obstrucción intestinal/Íleo		
Trastornos hepatobiliares		Elevaciones de la alanina-aminotransferasa sérica (ALT)[3], elevaciones de los niveles de gamma-GT[3]	Elevaciones de la aspartato aminotransferasa sérica (AST)[3]	Ictericia[5], Hepatitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Angioedema[5], síndrome de Stevens-Johnson[5]	Necrolisis Epidérmica Tóxica, eritema multiforme, Pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), Vasculitis cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Rabdomiolisis	
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria			

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales						Síndrome de retirada neonatal de fármacos [31]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción sexual	Priapismo, galactorrea, hinchazón de las mamas, trastorno menstrual		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Síntomas de retirada (interrupción)[1, 9]	Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, pirexia		Síndrome neuroléptico maligno[1], hipotermia		
Exploraciones complementarias				Elevaciones de creatinfosfoquinasa en sangre [14]		

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 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.
6. Glucosa en sangre en ayunas ≥ 126 mg/dL (≥ 7,0 mmol/L) o glucosa en sangre sin estar en ayunas ≥ 200 mg/dL (≥ 11,1 mmol/L) en al menos una ocasión.
7. Se observó un aumento de la tasa de disfagia con quetiapina frente a placebo solamente en los ensayos clínicos con depresión bipolar.
8. Basado en un aumento > 7% del peso corporal desde el valor basal. Ocurre predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.
9. Se han observado los siguientes síntomas de retirada, más frecuentemente en ensayos clínicos en fase aguda, controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron los síntomas de interrupción: 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 (≥ 2,258 mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 150 mg/dL (≥ 1,694 mmol/L) (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión.
11. Colesterol ≥ 240 mg/dL (≥ 6,2064 mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 200 mg/dL (≥ 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 (≥ 0,769 mmol/L). El cambio medio en los pacientes que tuvieron este aumento fue de 41,7 mg/dL (≥ 1,07 mmol/L).
12. Ver el texto más abajo.
13. Plaquetas ≤ 100 x 10^9/L en al menos una ocasión.
14. Basado en los acontecimientos adversos de los ensayos clínicos, las notificaciones de aumento de creatinfosfoquinasa en sangre no se asociaron con el síndrome neuroléptico maligno.
15. Niveles de prolactina (pacientes >18 años de edad): > 20 µg /L (> 869,56 pmol/L) en hombres; >30 µg/L (> 1.304,34 pmol/L) en mujeres en cualquier momento.
16. Podría dar lugar a caídas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

17. Colesterol HDL: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) en hombres; < 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 hombres, 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 cardiaca/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 x 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 de edad avanzada (≥ 65 años de edad).
26. Basado en el cambio en los neutrófilos desde >= 1,5 x 10^9/L en el momento basal hasta < 0,5 x 10^9/L en cualquier momento durante el tratamiento y basado en los pacientes con neutropenia grave (< 0,5 x 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 x 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 ≤ 3 x 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 un empeoramiento de más de uno de los factores metabólicos de peso, glucosa en sangre y lípidos, en estudios clínicos (ver sección 4.4).
31. Ver sección 4.6.
32. Puede ocurrir al inicio del tratamiento o próximo a este y estar asociada a hipotensión y/o síncope. La frecuencia está basada en informes de reacciones adversas de bradicardia 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 de causa desconocida, parada cardiaca y torsades de pointes, y se consideran efectos de clase.

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.

<u>Población pediátrica</u>
Las mismas RAMs descritas anteriormente para adultos se deben considerar para niños y adolescentes. La siguiente tabla resume las RAMs que se producen con una mayor categoría de frecuencia en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) que en la población adulta o las RAMs que no han sido identificadas en la población adulta.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 2 Reacciones Adversas asociadas al tratamiento con quetiapina en niños y adolescentes que ocurren con mayor frecuencia que en adultos, o no identificadas en la población adulta.

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (> 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (> 1/1.000 a < 1/100), raras (> 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000).

Clasificación por órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos endocrinos	Elevaciones de prolactina[1]	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento del apetito	
Trastornos del sistema nervioso	Síntomas extrapiramidales[3,4]	Síncope
Trastornos vasculares	Aumentos de la tensión arterial[2]	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Irritabilidad[3]

1. Niveles de prolactina (pacientes < 18 años de edad): > 20 µg/L (> 869,56 pmol/L) en hombres; > 26 µg/L (> 1.130,428 pmol/L) 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 mmHg para la presión arterial sistólica o > 10 mmHg para la presión arterial diastólica en cualquier momento, en dos ensayos, controlados con placebo, en fase aguda (3-6 semanas) en niños y adolescentes.
3. Nota: La frecuencia es consistente con la observada en adultos, pero puede estar asociada a implicaciones clínicas diferentes en niños y adolescentes en comparación con adultos.
4. Ver sección 5.1.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Síntomas
En general, los signos y síntomas notificados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del principio activo, por ejemplo, somnolencia y sedación, taquicardia, hipotensión y efectos anticolinérgicos.

Una sobredosis puede dar lugar a una prolongación del QT, convulsiones, estatus epiléptico, rabdomiolisis, 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 los efectos de sobredosis (ver sección 4.4: Hipotensión ortostática).

Tratamiento de la sobredosis
No existe un antídoto específico para quetiapina. En caso de signos graves, se debe considerar la posible implicación de varios medicamentos, recomendándose procedimientos de cuidados intensivos, incluyendo el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea abierta, que asegure la oxigenación y ventilación adecuadas, y la monitorización y apoyo del sistema cardiovascular.

En base a los informes publicados, 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 disritmia, y cualquier grado de bloqueo cardiaco 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, realizarlo antes de una hora tras la ingestión. Se debe considerar la administración de carbón activado.

En casos de sobredosis de quetiapina, se debe tratar la hipotensión refractaria con las medidas apropiadas, tales como los fluidos intravenosos y/o los agentes simpatomiméticos. Se deben evitar epinefrina y dopamina, ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el marco de un bloqueo alfa inducido por quetiapina.

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, tiazepinas y oxepinas.
Código ATC: N05A H04

Mecanismo de acción
Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito plasmático humano activo, norquetiapina, interaccionan con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Quetiapina y norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT2) y de dopamina D1 y D2. Se cree que esta combinación de antagonismo de receptores con una mayor selectividad relativa para los receptores 5HT2 que para los receptores D2 contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y a la baja incidencia de reacciones adversas extrapiramidales (SEP) de quetiapina en comparación con los antipsicóticos típicos. Quetiapina y norquetiapina no tienen una afinidad apreciable con los receptores de benzodiacepinas, pero si una alta afinidad con los receptores histaminérgicos y α1adrenérgicos y afinidad moderada con receptores α2 adrenérgicos. Quetiapina también tiene afinidad baja o nula con los receptores muscarínicos, mientras que norquetiapina tiene afinidad de moderada a alta con varios receptores muscarínicos, lo cual podría explicar los efectos anticolinérgicos (muscarínicos). La inhibición del NET y la acción agonista parcial de norquetiapina en los receptores 5HT1A pueden contribuir a la eficacia terapéutica de quetiapina como antidepresivo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Efectos farmacodinámicos
Quetiapina es activa en las pruebas de actividad antipsicótica, tales como evitación condicionada. También bloquea la acción de los agonistas de dopamina, determinada ya sea mediante el comportamiento o electrofisiológicamente, y eleva las concentraciones del metabolito de dopamina, un índice neuroquímico de bloqueo del receptor D2.

En las pruebas pre-clínicas predictivas de SEP, quetiapina es diferente de los antipsicóticos típicos y posee un perfil atípico. Quetiapina no produce supersensibilidad al receptor D2 de dopamina tras la administración crónica. Quetiapina solamente origina una catalepsia ligera a dosis efectivas de bloqueo del receptor D2 de dopamina. Quetiapina demuestra selectividad por el sistema límbico produciendo un bloqueo de despolarización de las neuronas mesolímbicas, pero no de las nigroestriadas que contienen dopamina, después de la administración crónica. Quetiapina muestra una carga distónica mínima en monos Cebus sensibilizados a haloperidol o no tratados con el medicamento tras la administración aguda y crónica (ver sección 4.8.)

Eficacia clínica
Esquizofrenia

En tres ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con esquizofrenia, utilizando dosis variables de quetiapina, no hubo diferencias entre los grupos tratados con quetiapina y placebo en la incidencia de síntomas extrapiramidales (EPS) o en el uso concomitante de anticolinérgicos. Un ensayo controlado con placebo que evaluó dosis fijas de quetiapina en el rango de 75 a 750 mg/día no mostró evidencia de un aumento en los EPS ni en el uso concomitante de anticolinérgicos. La eficacia a largo plazo de quetiapina IR (liberación inmediata) en la prevención de recaídas esquizofrénicas no ha sido verificada en ensayos clínicos enmascarados. En ensayos abiertos, en pacientes con esquizofrenia, la quetiapina fue eficaz en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en pacientes que mostraron una respuesta inicial al tratamiento, lo que sugiere cierta eficacia a largo plazo.

Trastorno bipolar
En cuatro ensayos clínicos controlados con placebo, que evaluaron dosis de quetiapina de hasta 800 mg/día para el tratamiento de episodios maníacos de moderados a graves, dos en monoterapia y dos en terapia combinada con litio o divalproato, no hubo diferencias entre los grupos tratados con quetiapina y placebo en la incidencia de EPS o en el uso concomitante de anticolinérgicos.

En el tratamiento de episodios maníacos de moderados a 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. No existen datos de estudios a largo plazo que demuestren la eficacia de la quetiapina en la prevención de episodios maníacos o depresivos posteriores. Los datos sobre quetiapina en combinación con divalproato o litio en episodios maníacos agudos de moderados a graves a las 3 y 6 semanas son limitados; sin embargo, la terapia combinada 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.

La dosis mediana de la última semana en los pacientes que respondieron fue de aproximadamente 600 mg/día y aproximadamente el 85% de los que respondieron estaban en el rango de dosis de 400 a 800 mg/día.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

En un estudio aleatorizado de 6 semanas, con litio y quetiapina de liberación prolongada frente a placebo y quetiapina de liberación prolongada en pacientes adultos con manía aguda, la diferencia en la medía de la escala YMRS (Young Mania Rating Scale) significó una mejoría de 2,8 puntos entre el grupo del litio y el grupo placebo, y la diferencia en el porcentaje de respondedores (definido como el 50% de mejoría desde el valor basal en la escala YMRS) fue del 11% (79% en el grupo del 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 de quetiapina, 208 (51,5%) en el grupo de placebo y 95 (26,1%) en el grupo de tratamiento con litio, respectivamente. En los pacientes que respondieron a quetiapina, cuando se compara el tratamiento continuado con quetiapina con el cambio de tratamiento a litio, los resultados indicaron que un cambio al tratamiento con litio no parece estar asociado con un aumento del tiempo hasta la recurrencia de un acontecimiento del estado de ánimo.

Los ensayos clínicos han demostrado que la quetiapina es eficaz en la esquizofrenia y la manía cuando se administra dos veces al día, aunque la quetiapina tiene una vida media farmacocinética de aproximadamente 7 horas. Esto se ve respaldado además por los datos de un estudio de tomografía por emisión de positrones (PET), que identificó que, en el caso de la quetiapina, la ocupación de los receptores 5HT2 y D2 se mantiene hasta por 12 horas. No se han evaluado la seguridad ni la eficacia de dosis superiores a 800 mg/día.

Seguridad clínica

En ensayos clínicos a corto plazo controlados con placebo en esquizofrenia y manía bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue similar a la del placebo (esquizofrenia: 7,8 % para quetiapina y 8,0 % para placebo; manía bipolar: 11,2 % para quetiapina y 11,4 % para placebo). Se observaron tasas más altas de síntomas extrapiramidales en los pacientes tratados con quetiapina en comparación con aquellos tratados con placebo en ensayos clínicos a corto plazo controlados con placebo en trastorno depresivo mayor (TDM) y depresión bipolar. En ensayos clínicos a corto plazo controlados con placebo en depresión bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue de 8,9 % para quetiapina frente al 3,8 % para placebo. En ensayos clínicos a corto plazo controlados con placebo en monoterapia en trastorno depresivo mayor, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 5,4 % para quetiapina XR y del 3,2 % para placebo. En un ensayo clínico a corto plazo controlado con placebo en monoterapia en pacientes de edad avanzada con trastorno depresivo mayor, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 9,0 % para quetiapina XR y del 2,3 % para placebo. Tanto en la depresión bipolar como en el TDM, la incidencia de acontecimientos adversos individuales (por ejemplo, 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 estudios controlados con placebo a corto plazo y de dosis fijas (50 mg/d a 800 mg/d), con una duración de entre 3 y 8 semanas, el aumento de peso medio en los pacientes tratados con quetiapina osciló entre 0,8 kg para la dosis diaria de 50 mg y 1,4 kg para la dosis diaria de 600 mg (con menor aumento para la dosis diaria de 800 mg), en comparación con 0,2 kg en los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes tratados con quetiapina que aumentaron ≥7 % de su peso corporal osciló entre 5,3 % para la dosis

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

diaria de 50 mg y 15,5 % para la dosis diaria de 400 mg (con menor aumento para las dosis de 600 y 800 mg), en comparación con 3,7 % para los pacientes tratados con placebo.

Un estudio aleatorizado de 6 semanas de duración con litio y quetiapina XR frente a placebo y quetiapina XR en pacientes adultos con manía aguda indicó que la combinación de quetiapina XR con litio conlleva más acontecimientos adversos (63 % frente a 48 % con quetiapina XR en combinación con placebo). Los resultados de seguridad mostraron una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales, informados en el 16,8 % de los pacientes del grupo de adición de litio y en el 6,6 % del grupo de adición de placebo, consistiendo en su mayoría en temblor, informado en el 15,6 % de los pacientes del grupo de litio y en el 4,9 % del grupo de placebo. La incidencia de somnolencia fue mayor en el grupo con adición de litio a quetiapina XR (12,7 %) en comparación con el grupo con adición de placebo (5,5 %). Además, un porcentaje mayor de pacientes tratados en el grupo con adición de litio (8,0 %) presentaron aumento de peso (≥7 %) al final del tratamiento en comparación con los pacientes del grupo con adición de placebo (4,7 %).

Los ensayos de prevención de recaídas a largo plazo tuvieron un período abierto (entre 4 y 36 semanas) durante el cual los pacientes fueron tratados con quetiapina, seguido de un período de retirada aleatorizada durante el cual los pacientes fueron aleatorizados a quetiapina o placebo. Para los pacientes aleatorizados a quetiapina, el aumento de peso medio durante el período abierto fue de 2,56 kg, y a la semana 48 del período aleatorizado, el aumento de peso medio fue de 3,22 kg en comparación con el valor basal del período abierto. Para los pacientes aleatorizados a placebo, el aumento de peso medio durante el período abierto fue de 2,39 kg, y a la semana 48 del período aleatorizado el aumento de peso medio fue de 0,89 kg en comparación con el valor basal del período abierto.
En estudios controlados con placebo en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, la incidencia de acontecimientos adversos cerebrovasculares por cada 100 años-paciente no fue mayor en los pacientes tratados con quetiapina que en los tratados con placebo.

En todos los ensayos en monoterapia a corto plazo controlados con placebo en pacientes con un recuento basal de neutrófilos ≥1,5 x 10^9/L, la incidencia de al menos una aparición de un cambio a un recuento de neutrófilos <1,5 x 10^9/L fue del 1,9 % en los pacientes tratados con quetiapina en comparación con el 1,5 % en los tratados con placebo. La incidencia de cambios a >0,5-<1,0 x 10^9/L fue la misma (0,2 %) tanto en pacientes tratados con quetiapina como en los tratados con placebo. En todos los ensayos clínicos (controlados con placebo, abiertos, con comparador activo) en pacientes con un recuento basal de neutrófilos ≥1,5 x 10^9/L, la incidencia de al menos una aparición de un cambio a un recuento de neutrófilos <1,5 x 10^9/L fue del 2,9 % y a <0,5 x 10^9/L fue del 0,21 % en pacientes tratados con quetiapina.

El tratamiento con quetiapina se asoció con disminuciones dosis-dependientes en los niveles de hormonas tiroideas. Las incidencias de cambios en TSH fueron del 3,2 % para quetiapina frente al 2,7 % para placebo. La incidencia de cambios recíprocos, potencialmente clínicamente significativos, tanto de T3 o T4 como de TSH en estos ensayos fue rara, y los cambios observados en los niveles de hormonas tiroideas no se asociaron con hipotiroidismo clínicamente sintomático.
La reducción de T4 total y libre fue máxima dentro de las primeras seis semanas de 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 con una reversión de los efectos sobre T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento.

Cataratas/opacidades del cristalino
En un ensayo clínico para evaluar el potencial cataratogénico de la 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 mayor con quetiapina (4 %) en comparación con risperidona (10 %), en pacientes con al menos 21 meses de exposición.

<u>Población pediátrica</u>
Eficacia clínica
La eficacia y seguridad de la quetiapina se estudió en un ensayo de 3 semanas controlado con placebo para el tratamiento de la manía (n = 284 pacientes de EE. UU., de entre 10 y 17 años de edad).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Aproximadamente el 45 % de la población del estudio tenía un diagnóstico adicional de TDAH. Además, se realizó un ensayo de 6 semanas controlado con placebo para el tratamiento de la esquizofrenia (n = 222 pacientes, de entre 13 y 17 años). En ambos estudios se excluyeron los pacientes con falta de respuesta conocida a la quetiapina. El tratamiento con quetiapina se inició con 50 mg/día y en el día 2 se aumentó a 100 mg/día; posteriormente, la dosis se tituló 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 ajustado (LS) desde el valor basal en la puntuación total de la escala YMRS (activo menos placebo) fue de –5,21 para quetiapina 400 mg/día y de –6,56 para quetiapina 600 mg/día. Las tasas de respuesta (mejora en YMRS ≥50 %) fueron del 64 % para quetiapina 400 mg/día, 58 % para 600 mg/día y 37 % en el grupo placebo.

En el estudio de esquizofrenia, la diferencia en el cambio medio ajustado (LS) desde el valor basal en la puntuación total de la escala PANSS (activo menos placebo) fue de –8,16 para quetiapina 400 mg/día y de –9,29 para quetiapina 800 mg/día. Ni la dosis baja (400 mg/día) ni la dosis alta (800 mg/día) de quetiapina fue superior al placebo en cuanto al porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta, definida como una reducción ≥30 % desde el valor basal en la puntuación total de la PANSS. Tanto en manía como en esquizofrenia, las dosis más altas resultaron en tasas de respuesta numéricamente más bajas.

En un tercer ensayo a corto plazo en monoterapia controlado con placebo con quetiapina XR en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad) con depresión bipolar, no se demostró eficacia.

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

Seguridad clínica
En los ensayos pediátricos a corto plazo con quetiapina descritos anteriormente, las tasas de síntomas extrapiramidales en el grupo activo frente a placebo fueron: 12,9 % vs. 5,3 % en el ensayo de esquizofrenia, 3,6 % vs. 1,1 % en el ensayo de manía bipolar y 1,1 % vs. 0 % en el ensayo de depresión bipolar. Las tasas de aumento de peso ≥7 % del peso corporal basal en el grupo activo frente a placebo fueron: 17 % vs. 2,5 % en los ensayos de esquizofrenia y manía bipolar, y 13,7 % vs. 6,8 % en el ensayo de depresión bipolar. Las tasas de acontecimientos relacionados con suicidio en el grupo activo frente a placebo fueron: 1,4 % vs. 1,3 % en el ensayo de esquizofrenia, 1,0 % vs. 0 % en el ensayo de manía bipolar y 1,1 % vs. 0 % en el ensayo de depresión bipolar. Durante una fase extendida de seguimiento posterior al tratamiento en el ensayo de depresión bipolar, se produjeron dos acontecimientos adicionales relacionados con suicidio en dos pacientes; uno de estos pacientes estaba en tratamiento con quetiapina en el momento del acontecimiento.

Seguridad a largo plazo
Una extensión abierta de 26 semanas a los ensayos agudos (n = 380 pacientes), con quetiapina administrada de forma flexible en dosis de 400–800 mg/día, proporcionó datos de seguridad adicionales. Se notificaron aumentos de la presión arterial en niños y adolescentes, y se informaron con mayor frecuencia aumento del apetito, síntomas extrapiramidales y elevaciones de prolactina sérica en niños y adolescentes en comparación con los pacientes adultos (véanse las secciones 4.4 y 4.8). En cuanto al aumento de peso, al ajustar por el crecimiento normal a largo plazo, se utilizó un aumento de al menos 0,5 desviaciones estándar desde el valor basal en el índice de masa corporal (IMC) como medida de un cambio clínicamente significativo; el 18,3 % de los pacientes tratados con quetiapina durante al menos 26 semanas cumplió este criterio.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Quetiapina se absorbe bien y se metaboliza extensamente tras la administración oral. La biodisponibilidad de quetiapina no se ve significativamente afectada por la administración con alimentos. Las concentraciones molares máximas en estado de equilibrio del metabolito activo norquetiapina son el 35 %

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de las observadas para quetiapina. La farmacocinética de quetiapina y norquetiapina es lineal en todo el rango de dosis aprobado.

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 CYP3A4 es la enzima principal responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citrocromo P450. Norquetiapina se forma y elimina principalmente a través de CYP3A4.

Aproximadamente el 73% del medicamento radiomarcado se excretó en orina y el 21% en heces.

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. La fracción de dosis molar media 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 aproximadamente de un 30% a un 50% inferior al observado en adultos de 18 a 65 años.

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 dos veces al día. En estado

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 Cmáx en los niños estuvo en el extremo superior del rango observado en los adultos. El AUC y la Cmáx para el metabolito activo, norquetiapina, fueron más altos, aproximadamente el 62% y 49% en niños (10-12 años), respectivamente y el 28% y 14% en adolescentes (13-17 años), respectivamente, en comparación con los adultos

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se observaron indicios de genotoxicidad en una serie de estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo. En animales de laboratorio, a niveles de exposición clínicamente relevantes, se observaron las siguientes alteraciones, que hasta la fecha no se han confirmado en investigaciones clínicas a largo plazo:

En ratas, se ha observado depósito de pigmento en la glándula tiroides; en monos cynomolgus se ha observado hipertrofia de las células foliculares tiroideas, una disminución de los niveles plasmáticos de T3, disminución de la concentración de hemoglobina y una disminución del 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 se observó un aumento de la incidencia fetal de flexión carpiana/tarsiana. Este efecto ocurrió en presencia de efectos maternos evidentes como una reducción del aumento de peso corporal. Estos efectos fueron aparentes con niveles de exposición materna similares o ligeramente superiores a los observados en humanos a la dosis terapéutica máxima. Se desconoce la relevancia de este hallazgo en humanos.

En un estudio de fertilidad en ratas, se observó una ligera reducción en la fertilidad masculina y pseudogestación, periodos prolongados de diestro, aumento del intervalo precoital y una reducción en 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 entre especies en el control hormonal de la reproducción.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Benzoato de sodio (E211)
Metil parahidroxibenzoato (E218)
Sacarina sódica (E954)
Fosfato disódico (E339)
Solución de sorbitol al 70 % (E420)
Propilenglicol (E1520)
Glicerol (E422)
Celulosa microcristalina silicificada
Carmelosa sódica (E466)
Goma xantana (E415)
Poloxámero 188
Macrogol 400 (E1521)
Sucralosa (E955)
Aroma de cereza
Agua

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Sin abrir: 18 meses

Tras la primera apertura: 120 días

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperaturas superiores a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Zenaxel se presenta en frascos de vidrio y PET con tapón de rosca de PP a prueba de niños.

Dispositivo de dosificación: jeringa de 5 ml con marcas cada 0,5 ml y un vasito dosificador con capacidad de 20 ml (con marcas en 2,0 ml, 2,5 ml, 3,0 ml, 4,0 ml, 5,0 ml, 6,0 ml, 7,0 ml, 7,5 ml, 8,0 ml, 9,0 ml, 10,0 ml, 11,0 ml, 12,0 ml, 12,5 ml, 15,0 ml y 20,0 ml).

Adaptador para el frasco: LDPE y PE

Tamaños del envase: 60 ml y 120 ml. Puede que no todos los tamaños estén comercializados.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

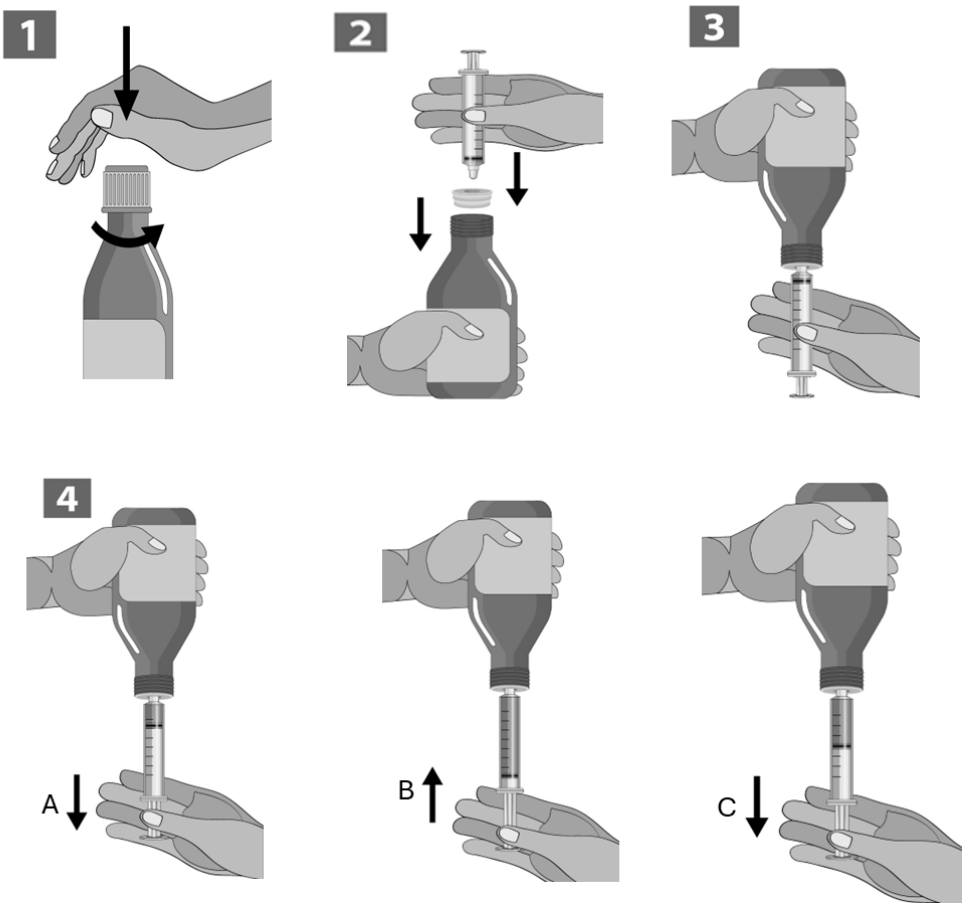
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Agitar el frasco antes de usar durante 15 segundos.

Instrucciones para el uso de la jeringa (para dosis de 5 ml o menos):

1. Para abrir el frasco, presione la tapa hacia abajo y gírela en sentido antihorario (figura 1).
2. Coloque el adaptador de la jeringa en el cuello del frasco (figura 2).
3. Tome la jeringa y colóquela en la abertura del adaptador (figura 2).
4. Gire el frasco boca abajo (figura 3).
5. Llene completamente la jeringa tirando del émbolo hacia abajo (figura 4A). Luego empuje el émbolo hacia arriba hasta el final (toda la medicina vuelve al frasco). Esto es para eliminar posibles burbujas (figura 4B). Finalmente, tire del émbolo hacia abajo hasta la marca correspondiente a su dosis según le haya indicado su médico. Esto se indica en ml (figura 4C).
6. Gire el frasco en posición vertical.
7. Retire la jeringa del adaptador. Coloque el extremo de la jeringa en la boca y empuje el émbolo lentamente para tomar la medicina.
8. Lave la jeringa con agua y déjela secar antes de volver a usarla.
9. Cierre el frasco con el tapón de rosca de plástico dejando el adaptador en el cuello del frasco.
10. La jeringa debe usarse exclusivamente con el medicamento suministrado.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios



Instrucciones para el uso del vaso dosificador (para dosis superiores a 5 ml):

1. Para abrir el frasco, presione la tapa hacia abajo y gírela en sentido antihorario.
2. Vierta la medicina en el vaso dosificador hasta la marca correspondiente a la dosis. Para algunas dosis deberá usar el vaso dosificador dos veces.
3. Lave el vaso dosificador con agua y déjelo secar antes de volver a usarlo.
4. Cierre el frasco con el tapón de rosca de plástico.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Exeltis Healthcare, S.L
Avenida de Miralcampo, 7
Polígono Industrial Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares.
Guadalajara, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.614

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

Fecha de la primera autorización: Noviembre 2025
Fecha de la última renovación: {DD/mes/AAAA}>

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre de 2025