

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ILUFREN 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
ILUFREN 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG
ILUFREN 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG
ILUFREN 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ILUFREN 25 mg contiene 25 mg de quetiapina (como hemifumarato de quetiapina).

Excipientes:

Un comprimido contiene 16,18 mg de lactosa monohidrato

ILUFREN 100 mg contiene 100 mg de quetiapina (como hemifumarato de quetiapina).

Excipientes:

Un comprimido contiene 64,72 mg de lactosa monohidrato

ILUFREN 200 mg contiene 200 mg de quetiapina (como hemifumarato de quetiapina).

Excipientes:

Un comprimido contiene 129,45 mg de lactosa monohidrato

ILUFREN 300 mg contiene 300 mg de quetiapina (como hemifumarato de quetiapina).

Excipientes:

Un comprimido contiene 194,17 mg de lactosa monohidrato

Para lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos de ILUFREN 25 mg son redondos, biconvexos y de color rosa.

Los comprimidos de ILUFREN 100 mg son redondos, biconvexos y de color amarillo.

Los comprimidos de ILUFREN 200 mg son redondos, biconvexos y de color blanco.

Los comprimidos de ILUFREN 300 mg son oblongos, biconvexos y de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la esquizofrenia.

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

4.2 Posología y forma de administración

ILUFREN se administrará dos veces al día, con o sin alimentos.

Adultos:

Para el tratamiento de la esquizofrenia, la dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4).

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

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

La dosis puede ajustarse dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente dentro del rango de 200 a 800 mg/día. La dosis efectiva usual está en el rango de 400 a 800 mg/día.

Ancianos:

Como con otros antipsicóticos, ILUFREN deberá emplearse con precaución en ancianos, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La velocidad de titulación de dosis puede necesitar ser más lenta y la dosis terapéutica diaria menor que la empleada en pacientes más jóvenes, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30%-50% en sujetos ancianos en comparación con pacientes más jóvenes.

Niños y adolescentes:

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

Alteración renal:

No se requiere ajuste posológico en pacientes con alteración renal.

Alteración hepática:

Quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado; por tanto, ILUFREN se empleará con precaución en pacientes con alteración hepática conocida, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. Los pacientes con alteración hepática conocida deberán iniciar el tratamiento con 25 mg/día. La dosis se aumentará diariamente en incrementos de 25-50 mg/día hasta una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.

4.3 Contraindicaciones

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

Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como inhibidores de las proteasas del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona. Ver también (4.5.) “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cardiovascular:

ILUFREN será empleado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a hipotensión. Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis y, por lo tanto, si esto ocurre, se debe considerar una reducción de la dosis o una titulación más gradual.

Prolongación del intervalo QT

Quetiapina debe ser empleado con precaución en pacientes con historial familiar de prolongación del intervalo QT. En estudios clínicos y utilizado de acuerdo con la ficha técnica, quetiapina no se asoció a incrementos persistentes del intervalo absoluto QT. Sin embargo, en caso de sobredosis (ver sección 4.9) sí se observaron prolongaciones del intervalo QT. Al igual que con otros antipsicóticos, debe actuarse con precaución en caso de prescribir quetiapina junto con otros fármacos que pueden incrementar el intervalo QT, especialmente en el caso de ancianos, pacientes con síndrome de QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocalemia e hipomagnesemia.

Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia

No está aprobada la indicación de quetiapina para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

En estudios randomizados controlados con placebo realizados en poblaciones con demencia en tratamiento con algún antipsicótico atípico, se observó aproximadamente un riesgo 3 veces superior de sufrir reacciones adversas del tipo accidente cerebrovascular. Se desconoce el mecanismo de acción que explique este incremento del riesgo. Tampoco puede excluirse la posibilidad del incremento de dicho riesgo para otros antipsicóticos y otras poblaciones de pacientes. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares.

En un metaanálisis de fármacos antipsicóticos atípicos, se ha descrito los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tienen un mayor riesgo de morir comparado con el grupo placebo. Sin embargo, en dos estudios de quetiapina controlados con placebo de 10 semanas, en la misma población de pacientes (n=710; edad media: 83 años; intervalo: 56-99 años) la incidencia de mortalidad en los pacientes tratados con quetiapina fue del 5,5% respecto al 3,2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos estudios fallecieron por diferentes causas que resultaron consistentes con las expectativas de vida para esa población. Estos datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y la muerte de pacientes ancianos con demencia.

Convulsiones:

En ensayos clínicos controlados, no existió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o con placebo. Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con un historial convulsivo.

Síntomas extrapiramidales:

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

Discinesia tardía:

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se deberá considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina (Ver apartado 4.8).

Síndrome neuroléptico maligno:

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento con antipsicóticos, incluyendo quetiapina (ver apartado 4.8. “Reacciones Adversas”). Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de creatininfosfoquinasa. En tal caso, se interrumpirá la terapia con quetiapina y se administrará el tratamiento médico apropiado.

Interacciones:

Ver también (4.5.) “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”.

El empleo concomitante de quetiapina con un inductor potente 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 ILUFREN se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de ILUFREN 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). Debe evitarse el uso concomitante con fármacos neurolépticos.

Hiperglucemia:

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

Información adicional:

Los datos de ILUFREN en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado (ver apartados 4.8. y 5.1.). Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3. Un segundo estudio no demostró un efecto aditivo en la semana 6. No se dispone de datos sobre el tratamiento en combinación más allá de la semana 6.

Retirada

Se han descrito síntomas agudos de retirada del fármaco tales como náuseas, vómitos, e insomnio tras la brusca interrupción del tratamiento con fármacos antipsicóticos incluidos la quetiapina. Se recomienda una retirada gradual del fármaco.

Lactosa

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Estudios de interacción sólo han sido realizados en adultos.

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

Fármacos responsables de la prolongación del intervalo QT e inhibidores metabólicos.

Debe actuarse con precaución en caso de prescribir quetiapina junto con fármacos que provoquen prolongación del intervalo QT, fármacos causantes de desequilibrios electrolíticos y aquellos fármacos conocidos por ser inhibidores metabólicos (citocromo P450).

Inductores de enzimas hepáticas El citocromo P450 (CYP) 3A4 es el enzima que es responsable principalmente del metabolismo de quetiapina. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. En base a ésto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores de CYP3A4. Tampoco está recomendado tomar quetiapina con zumo de pomelo.

Inductores de enzimas hepáticas 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 ILUFREN se deberá iniciar

solamente si el médico considera que los beneficios de ILUFREN 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 también apartado 4.4. “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Antidepresivos La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos imipramina (un conocido inhibidor de CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor de CYP 3A4 y de CYP 2D6).

Antipsicóticos

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%.

Cimetidina

La farmacocinética de quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina.

Litio

La farmacocinética de litio no se alteró con la co-administración de ILUFREN.

Valproato

La farmacocinética de valproato de sodio y de ILUFREN no se alteró de forma clínicamente relevante cuando se administraron simultáneamente.

Fármacos cardiovasculares

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de quetiapina durante el embarazo humano. Hasta la fecha, no existen indicaciones de peligrosidad en pruebas en animales, aunque no han sido examinados los posibles efectos sobre los ojos del feto. Por tanto, quetiapina solamente se utilizará durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales. Tras el empleo de quetiapina durante el embarazo, se observaron síntomas de abstinencia neonatal.

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, quetiapina puede interferir con actividades que requieran alerta mental; por tanto, se deberá aconsejar a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas a fármacos (RAs) más frecuentemente notificadas con quetiapina son somnolencia, mareo, sequedad de boca, astenia leve, estreñimiento, taquicardia, hipotensión ortostática y dispepsia.

Como con otros antipsicóticos, se han asociado a ILUFREN aumento de peso, síncope, síndrome neuroléptico maligno, leucopenia, neutropenia y edema periférico.

Las incidencias de las RAs asociadas al tratamiento con quetiapina, se tabulan a continuación según el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS Grupo de Trabajo III; 1995).

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente: Muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1.000, <1/100), raros (>1/10.000, <1/1.000) y muy raros (<1/10.000), no conocidos (no puede estimarse su frecuencia con los datos disponibles).

<i>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</i>	
<i>Frecuentes:</i>	Leucopenia ⁽³⁾
<i>Poco frecuentes:</i>	Eosinofilia
<i>Muy raros:</i>	Neutropenia ⁽³⁾
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>	
<i>Poco frecuentes:</i>	Hipersensibilidad
<i>Trastornos del metabolismo y nutricionales</i>	
<i>Muy raros:</i>	Hiper glucemia ^(1,6,7) , Diabetes Mellitas ^(1,6,7)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
<i>Muy frecuentes:</i>	Mareo ⁽⁵⁾ , somnolencia ⁽²⁾ , cefalea
<i>Frecuentes:</i>	Síncope ⁽⁵⁾
<i>Poco frecuentes:</i>	Convulsión ⁽¹⁾
<i>Muy raros:</i>	Discinesia tardía ⁽⁷⁾
<i>Trastornos cardíacos</i>	
<i>Frecuentes:</i>	Taquicardia ⁽⁵⁾
<i>Raros</i>	Muerte súbita por motivos desconocidos ⁸ , paro cardíaco ⁸ , arritmias ventriculares ⁸ (VF, VT), prolongación del intervalo QT, Torsades de pointes ⁸ .
<i>Trastornos vasculares</i>	
<i>Frecuentes:</i>	Hipotensión ortostática ⁽⁵⁾
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
<i>Frecuentes:</i>	Rinitis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
<i>Frecuentes:</i>	Sequedad de boca, estreñimiento, dispepsia
<i>Trastornos hepato-biliares</i>	
<i>Raros:</i>	Ictericia ⁽⁷⁾
<i>Muy raros:</i>	Hepatitis ⁽⁷⁾
<i>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</i>	
<i>Muy raros:</i>	Angioedema ⁽⁷⁾ , síndrome de Stevens-Johnson ⁽⁷⁾
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	
<i>Raros:</i>	Priapismo
<i>Trastornos generales y afecciones en la zona de administración</i>	
<i>Frecuentes:</i>	Astenia leve, edema periférico
<i>Raros:</i>	Síndrome neuroléptico maligno ⁽¹⁾
<i>Investigaciones</i>	
<i>Frecuentes:</i>	Aumento de peso, elevación de las transaminasas séricas (ALT, AST) ⁽⁴⁾
<i>Poco frecuentes:</i>	Elevación de los niveles de gamma-GT ⁽⁴⁾ , elevación de los niveles de triglicéridos séricos en periodos de no ayuno, elevación del colesterol total

⁽¹⁾ Ver apartado 4.4. “Advertencias y precauciones especiales de empleo”.

⁽²⁾ Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de ILUFREN.

⁽³⁾ No se comunicaron casos de neutropenia grave persistente o agranulocitosis en los ensayos clínicos controlados con ILUFREN. Durante la experiencia de post-comercialización, tras la suspensión de la terapia con ILUFREN, se ha observado la resolución de la leucopenia y/o neutropenia. Los posibles factores de riesgo para la leucopenia y/o neutropenia incluyen un recuento bajo preexistente de glóbulos

blancos y un historial de leucopenia y/o neutropenia inducidas por fármacos.

⁽⁴⁾ En algunos pacientes tratados con ILUFREN, se han observado aumentos asintomáticos en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con ILUFREN.

⁽⁵⁾ Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa1 adrenérgica, ILUFREN puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis (ver apartado 4.4. “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

⁽⁶⁾ Muy raramente, se han comunicado casos de hiperglucemia o exacerbación de la diabetes preexistente.

⁽⁷⁾ El cálculo de la frecuencia de estas RAs se ha realizado solamente a partir de los datos de post-comercialización

⁽⁸⁾ Estos efectos adversos son efectos de clase de los fármacos neurolépticos.

El tratamiento con ILUFREN se ha asociado a descensos ligeros, relacionados con la dosis, de los niveles de hormonas tiroideas, en especial T₄ total y T₄ libre. La reducción en T₄ total y libre fue máxima en el plazo de las primeras dos a cuatro semanas del tratamiento con ILUFREN, sin que se produjera una reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En casi la totalidad de los casos, el cese del tratamiento con ILUFREN se asoció a una reversión de los efectos sobre T₄ total y libre, independientemente de la duración del tratamiento. Se observaron descensos más ligeros en T₃ total y T₃ inversa solamente con dosis más altas. Los niveles de TBG no se modificaron y, en general, no se observó un aumento recíproco de TSH, sin indicios de que ILUFREN cause hipotiroidismo de importancia clínica.

4.9 Sobredosis

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

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

No existe un antídoto específico para quetiapina. En casos de signos graves, se deberá considerar la posible implicación de varios fármacos, recomendándose procedimientos de cuidados intensivos incluyendo el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea abierta que asegure la oxigenación y ventilación adecuadas y la monitorización y apoyo del sistema cardiovascular. Ya que no se ha investigado la prevención de la absorción en la sobredosis, se deberá considerar el lavado gástrico (tras la intubación, si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado junto a un laxante.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos

Código ATC: N05A H04

Mecanismo de acción:

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico que interacciona con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Quetiapina muestra afinidad por la serotonina cerebral (5HT₂) y los receptores D₁ y D₂ de la dopamina. Se cree que esta combinación del antagonismo del receptor con una mayor selectividad para 5HT₂ relativa a los receptores D₂ contribuye a las propiedades antipsicóticas y a la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales (SEP) de ILUFREN. Quetiapina también posee una alta afinidad por

los receptores α_1 adrenérgicos e histaminérgicos y una baja por los α_2 adrenérgicos, pero sin una afinidad apreciable por los receptores muscarin-colinérgicos o benzodiazepínicos.

Quetiapina es activa en los tests de actividad antipsicótica, tales como evitación condicionada. También bloquea la acción de los agonistas de dopamina, determinada ya sea mediante el comportamiento o electrofisiológicamente, y eleva las concentraciones del metabolito de dopamina, un índice neuroquímico de bloqueo del receptor D_2 .

Efectos farmacodinámicos:

En los tests pre-clínicos predictivos de SEP, quetiapina no es similar a los antipsicóticos estándares y posee un perfil atípico. Quetiapina no produce supersensibilidad al receptor D_2 de dopamina tras la administración crónica. Quetiapina solamente origina una catalepsia ligera a dosis efectivas de bloqueo del receptor D_2 de dopamina e, igualmente, después de la administración crónica, demuestra selectividad por el sistema límbico produciendo un bloqueo de despolarización de las neuronas mesolímbicas, pero no de las nigrostriatales que contienen dopamina. Quetiapina muestra una carga distónica mínima en los monos *Cebus* sensibilizados a haloperidol o no tratados con el fármaco tras la administración aguda y crónica. Los resultados de estos tests predicen que quetiapina poseerá una carga mínima de SEP y se ha formulado la hipótesis de que los agentes con esta carga menor de SEP también pueden poseer una tendencia menor para producir discinesia tardía. (Ver apartado 4.8).

Eficacia clínica:

En tres ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con esquizofrenia, que emplearon dosis variables de quetiapina, no se produjeron diferencias entre los grupos tratados con quetiapina o con placebo en cuanto a la incidencia de SEP o uso concomitante de anticolinérgicos. Un ensayo controlado con placebo que evaluó dosis fijas de quetiapina en el rango de 75 a 750 mg/día no puso de manifiesto un aumento en los SEP o en el empleo concomitante de anticolinérgicos.

En cuatro ensayos clínicos controlados con placebo que evaluaron dosis de quetiapina de hasta 800 mg/día para el tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves, dos de ellos en monoterapia y los otros dos como tratamiento en combinación con litio o valproato de semisodio, no se produjeron diferencias en la incidencia de SEP o uso concomitante de anticolinérgicos entre los grupos de tratamiento con quetiapina y placebo.

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

Al contrario que muchos otros antipsicóticos, quetiapina no produce elevaciones mantenidas de prolactina, lo que se considera una característica de los antipsicóticos atípicos. En un ensayo clínico de dosis fija múltiple, en pacientes con esquizofrenia, no existieron diferencias en los niveles de prolactina al final del estudio para quetiapina a lo largo del rango de dosis recomendado ni para el placebo.

En el tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves, quetiapina demostró una eficacia superior a placebo en la reducción de los síntomas maníacos a las 3 y 12 semanas en dos ensayos en monoterapia. No existen datos procedentes de estudios a largo plazo para demostrar la efectividad de quetiapina en la prevención de posteriores episodios maníacos o depresivos. Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos moderados a graves a las 3 y 6 semanas son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo a la semana 3. Un segundo estudio no demostró un efecto aditivo a la semana 6. No se dispone de datos sobre el tratamiento en combinación más allá de la semana 6.

La media de la mediana de la dosis de quetiapina i en la última semana en pacientes que respondieron al tratamiento fue de aproximadamente 600 mg/día y aproximadamente el 85% de los pacientes que respondieron al tratamiento fueron tratados en el rango de dosis de 400 a 800 mg/día.

Los ensayos clínicos han demostrado que quetiapina es efectivo cuando se administra dos veces al día, aunque quetiapina posee una vida media farmacocinética de aproximadamente 7 horas; además, esto está avalado por los datos de un estudio de tomografía de emisión de positrones (PET), en el cual se identificó

que, para quetiapina, la ocupación del receptor 5HT₂ y D₂ se mantiene durante un periodo de hasta 12 horas. No se han evaluado la seguridad y eficacia de dosis superiores a 800 mg/día.

No se ha verificado en ensayos clínicos ciegos la eficacia a largo plazo de quetiapina en la prevención de las recaídas. En ensayos abiertos, en pacientes con esquizofrenia, quetiapina fue efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en pacientes que mostraron una respuesta inicial al tratamiento, lo que sugiere una eficacia a largo plazo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

La farmacocinética de quetiapina es lineal, y no difiere entre varones y mujeres.

El aclaramiento medio de quetiapina en los ancianos es de aproximadamente un 30 a un 50% inferior que el observado en adultos de 18 a 65 años de edad.

El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en aproximadamente un 25% en sujetos con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m²), pero los valores individuales de aclaramiento se encuentran dentro del rango para sujetos normales.

Quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, representando el compuesto original menos del 5% del material relacionado con el fármaco sin alterar en orina o heces tras la administración de quetiapina radiomarcada. Aproximadamente el 73% de la radiactividad se excreta en orina y el 21% en heces. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se reduce en aproximadamente un 25% en sujetos con alteración hepática conocida (cirrosis alcohólica estable). Ya que quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, se esperan niveles plasmáticos elevados en la población con alteración hepática, pudiéndose requerir un ajuste posológico en estos pacientes (ver 4.2. “Posología y forma de administración”).

Las investigaciones “in vitro” establecieron que CYP3A4 es el enzima principal responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450.

Se detectó que quetiapina y varios de sus metabolitos son inhibidores débiles de las actividades de los citocromos humanos P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4, pero sólo a concentraciones de al menos 10 a 50 veces mayores que las observadas en el rango de dosis efectivo habitual en humanos de 300 a 450 mg/día. En base a estos resultados “in vitro”, no es probable que la co-administración de quetiapina con otros fármacos dé como resultado una inhibición clínicamente significativa del metabolismo de otro fármaco mediado por el citocromo P450. A partir de los estudios en animales, parece que quetiapina puede inducir enzimas citocromos P450. Sin embargo, en un estudio específico de interacción en pacientes psicóticos, no se observó aumento en la actividad del citocromo P450 tras la administración de quetiapina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No hubo evidencia de genotoxicidad en una serie de estudios de genotoxicidad “in vitro” e “in vivo”. En animales de laboratorio a un nivel de exposición clínicamente relevante, se observaron las siguientes desviaciones, las cuales no se han confirmado aún en la investigación clínica a largo plazo:

En ratas, se ha observado deposición de pigmento en la glándula tiroides; en monos *Cynomolgus*, se han observado hipertrofia de las células foliculares del tiroides, un descenso en los niveles T₃ plasmáticos, disminución de la concentración de hemoglobina y un descenso en el recuento de glóbulos rojos y blancos y en perros, opacidad de los cristalinos y cataratas.

Teniendo en cuenta estos hallazgos, los beneficios del tratamiento con quetiapina necesitan ser sopesados frente a los riesgos de seguridad para el paciente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Povidona
Carboximetilalmidón sódico Tipo A
Dibehenato de glicerol
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Lactosa monohidrato
Hipromelosa
Macrogol 4000
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172) (comprimidos de 25 mg)
Óxido de hierro amarillo (E172) (comprimidos de 100 mg)

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister PVC / aluminio.
Blister aluminio/aluminio.

ILUFREN 25 mg comprimidos recubiertos con película: 6 comprimidos
ILUFREN 100 mg comprimidos recubiertos con película: 60 comprimidos.
ILUFREN 200 mg comprimidos recubiertos con película: 60 comprimidos.
ILUFREN 300 mg comprimidos recubiertos con película: 60 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CANTABRIA PHARMA, S.L.
C/ Ribera del Loira, 46 edificio 2
(Madrid) - 28042 - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ILUFREN 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Nº Registro: 70.173

ILUFREN 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG
ILUFREN 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG
ILUFREN 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Nº Registro: 70.174
Nº Registro: 70.175
Nº Registro: 70.172

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

Octubre 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO