

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Atrolak Prolong 50 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 50 mg de quetiapina (como quetiapina fumarato).

Excipiente con efecto conocido: 140,925 mg de lactosa monohidrato por comprimido .

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada

#### **Atrolak Prolong 50 mg:**

Comprimidos anaranjados, redondos, biconvexos, recubiertos con película, grabados con la inscripción “Q50” en una de las caras y lisos por la otra cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Atrolak Prolong comprimidos de liberación prolongada está indicado para:

- el tratamiento de la esquizofrenia
- el tratamiento del trastorno bipolar:
  - para el tratamiento de los episodios maníacos 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 depresivos o maníacos en pacientes con trastorno bipolar que previamente respondieron al tratamiento con quetiapina.
- el tratamiento adicional de los episodios depresivos mayores en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) que no han tenido una respuesta óptima al tratamiento con antidepresivos en monoterapia (ver Sección 5.1). Antes de iniciar el tratamiento, los médicos deben considerar el perfil de seguridad de Atrolak Prolong comprimidos de liberación prolongada (ver Sección 4.4).

#### 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 clara información sobre la dosificación adecuada para su enfermedad.

##### **Adultos**

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

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

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

Atrolak Prolong comprimidos de liberación prolongada debe ser administrado al acostarse. La dosis diaria durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg. En los ensayos clínicos, no se observó un beneficio adicional en el grupo de 600 mg en comparación con el grupo de 300 mg (ver Sección 5.1). Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 600 mg. Las dosis superiores a 300 mg deben ser iniciadas por médicos con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar. En algunos pacientes, en caso de problemas de tolerancia, los ensayos clínicos han indicado que se puede considerar una reducción de la dosis hasta un mínimo de 200 mg.

### **Para la prevención de la recurrencia en el trastorno bipolar**

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

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

Atrolak Prolong comprimidos de liberación prolongada debe administrarse antes de la hora de acostarse. La dosis diaria al inicio del tratamiento es de 50 mg en los Días 1 y 2, y 150 mg en los Días 3 y 4. Se observó efecto antidepresivo con 150 y 300 mg/día en los ensayos a corto plazo como tratamiento adicional (con amitriptilina, bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetina, sertralina y venlafaxina - ver Sección 5.1) y con 50 mg/día en los ensayos a corto plazo en monoterapia. A dosis más altas, existe un aumento del riesgo de acontecimientos adversos. Los médicos deben, por tanto, asegurar que se utiliza para el tratamiento la dosis efectiva más baja, comenzando con 50 mg/día. La necesidad de aumentar la dosis de 150 a 300 mg/día debe basarse en la evaluación de cada paciente.

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

Para conseguir una pauta posológica más cómoda, los pacientes que estén siendo tratados en la actualidad con dosis divididas de los comprimidos de comprimidos recubiertos con película de quetiapina, pueden pasar a ser tratados con Atrolak Prolong comprimidos de liberación prolongada a la dosis diaria total equivalente administrada una vez al día. Pueden requerirse ajustes individuales de la dosis.

### **Pacientes de edad avanzada**

Como con otros antipsicóticos y antidepresivos, Atrolak Prolong comprimidos de liberación prolongada se debe emplear con precaución en los pacientes de edad avanzada, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La velocidad de ajuste de la dosis de Atrolak Prolong comprimidos de liberación prolongada puede necesitar ser más lenta, y la dosis terapéutica diaria menor que la empleada en pacientes más jóvenes. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30% a un 50% en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada deben comenzar con 50 mg/día. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 50 mg/día hasta una dosis eficaz, dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad de cada paciente.

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

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

### **Población pediátrica**

Atrolak Prolong comprimidos de liberación prolongada no está recomendada para el uso en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos que avalen su uso en este grupo de edad. La evidencia disponible de los ensayos clínicos controlados con placebo se presenta en las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2.

### **Insuficiencia renal**

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

### **Insuficiencia hepática**

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

### **Método de administración**

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

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este medicamento 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 quetiapina comprimidos de liberación prolongada está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y para el tratamiento adicional de los episodios depresivos mayores en pacientes con TDM, debe considerarse el perfil de seguridad con respecto al diagnóstico individual del paciente y a la dosis administrada.

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

### **Población pediátrica**

Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos con quetiapina han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos (ver Sección 4.8), ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope) o pueden tener diferentes implicaciones para niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial). Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes.

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

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

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

La depresión se asocia a un aumento del riesgo de pensamientos de suicidio, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Puesto que la mejoría podría no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe controlar estrechamente a los pacientes hasta que se produzca tal mejoría. Es común en la práctica clínica que el riesgo de suicidio pueda aumentar en las fases iniciales de la recuperación.

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

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe quetiapina pueden también estar asociadas con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas con los episodios depresivos mayores. Por tanto, las mismas precauciones que se observan cuando se trata a pacientes con episodios depresivos mayores deben observarse 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 deben controlarse 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 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 cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente). En estudios clínicos de pacientes con TDM la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio observada en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) fue del 2,1% (3/144) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo. Un estudio de población retrospectivo de quetiapina en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor, mostró un aumento del riesgo de autolesión y suicidio en pacientes de 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 placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor (ver Secciones 4.8 y 5.1).

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

### **Discinesia tardía**

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso presentarse tras la interrupción del tratamiento (ver Sección 4.8).

### **Somnolencia y mareo**

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación (ver sección 4.8). En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar y trastorno depresivo mayor, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad leve a moderada. Los pacientes que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la discontinuación 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 titulación de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, debe advertirse a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación.

Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la hipotensión. Se debe considerar una reducción de la dosis o una titulación más gradual si se da hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

### **Convulsiones**

En ensayos clínicos controlados, no existió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o con placebo. No hay datos disponibles sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con historial de crisis convulsivas. Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones (ver Sección 4.8).

### **Síndrome neuroléptico maligno**

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento con antipsicóticos, incluyendo quetiapina (ver Sección 4.8). Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de creatina fosfocinasa. En tal caso, se debe interrumpir el tratamiento con quetiapina y se debe proporcionar el tratamiento médico apropiado.

### **Síndrome serotoninérgico**

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

Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se recomienda una cuidadosa observación 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 síndrome serotoninérgico, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas.

### **Neutropenia grave y agranulocitosis**

En los ensayos clínicos con quetiapina se ha notificado neutropenia grave (recuento de neutrófilos  $<0,5 \times 10^9/l$ ). La mayoría de los casos de neutropenia grave han tenido lugar en los dos primeros meses tras el comienzo del tratamiento con quetiapina. No hubo una relación evidente con la dosis. Durante la experiencia de post-comercialización, algunos casos fueron mortales. Los posibles factores de riesgo para la neutropenia incluyen un recuento bajo preexistente de glóbulos blancos (RGB) y antecedentes de neutropenia inducida por medicamentos. Sin embargo, en algunos casos apareció en pacientes sin factores de riesgo preexistentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos  $<1,0 \times 10^9/l$ . Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen  $1,5 \times 10^9/l$ ). (Ver Sección 5.1).

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

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

### **Interacciones**

Ver también la Sección 4.5.

La utilización 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 quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual, y si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

### **Peso**

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

### **Hiperglucemia**

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

### **Lípidos**

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

### **Prolongación del QT**

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

### **Cardiomiopatía y Miocarditis:**

Se han notificado cardiomiopatía y miocarditis en ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización, aunque no se ha establecido una relación causal. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía o miocarditis.

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

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

### **Retirada**

Tras la suspensión brusca del tratamiento con quetiapina, se han descrito síntomas de 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 aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

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

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se ha notificado que los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. En dos estudios con quetiapina controlados con placebo de 10 semanas de duración en la misma población de pacientes (n=710; edad media: 83 años; intervalo: 56-99 años) la incidencia de mortalidad en pacientes tratados con quetiapina fue del 5,5% frente al 3,2% en el grupo de placebo. Los pacientes de estos ensayos fallecieron debido a diferentes causas acordes con las expectativas para esta población.

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

Un estudio de población retrospectivo de quetiapina en el tratamiento de pacientes con TDM, mostró un aumento del riesgo de muerte durante el uso de quetiapina en pacientes de edad >65 años. Esta asociación

no se presentó cuando los pacientes con EP se excluyeron del análisis. Se debe tener precaución si se prescribe quetiapina a pacientes de edad avanzada con EP.

### **Disfagia**

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

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

El estreñimiento representa un factor de riesgo de obstrucción intestinal. Ha habido notificaciones de estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina (ver Sección 4.8 Reacciones adversas). Esto incluye informes mortales en pacientes que tienen un alto riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que reciben múltiples tratamientos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o pueden no presentar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

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

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

### **Pancreatitis**

Se ha observado pancreatitis en ensayos clínicos y durante la experiencia post comercialización. Entre los informes post comercialización, aunque los factores de riesgo no confundieron todos los casos, muchos pacientes tenían factores que se asocian con pancreatitis como triglicéridos aumentados (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.

### **Lactosa:**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **Sodio:**

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

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Teniendo en cuenta los efectos principales de quetiapina sobre el sistema nervioso central, quetiapina se debe utilizar con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central y con el alcohol.

Quetiapina debe utilizarse con precaución en combinación con medicamentos serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) o antidepressivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, un riesgo potencial para la vida. -condición amenazante, aumenta (ver sección 4.4).

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es el enzima que es responsable principalmente del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor del CYP3A4,



produjo un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. En base a esto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores del CYP3A4. Tampoco está recomendado consumir zumo de pomelo durante el tratamiento con quetiapina.

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo, por término medio, la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en aproximadamente el 450%. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio) (ver Sección 4.4).

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

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 70%.

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

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

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

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

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

Ha habido notificaciones de resultados falsos positivos en enzimoimmunoensayos para metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de los resultados cuestionables de la detección por inmunoensayo mediante una técnica cromatográfica apropiada.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

###### *Primer trimestre*

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

### Tercer trimestre

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluida la quetiapina) durante el tercer trimestre de embarazo presentan riesgos de reacciones adversas, incluidos síntomas extrapiramidales y /o de retirada, que pueden variar en gravedad y duración tras el parto. Ha habido comunicaciones de agitación, hipertonia, hipotonia, tremor, somnolencia, molestias respiratorias o trastornos de la alimentación. En consecuencia, los recién nacidos deberán monitorizarse cuidadosamente.

### Lactancia

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

### Fertilidad

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

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

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

## 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas a medicamentos (RAs) más frecuentemente notificadas con quetiapina ( $\geq 10\%$ ) son somnolencia, mareo, dolor de cabeza, sequedad de boca, síntomas de retirada (interrupción), elevación de los niveles séricos de triglicéridos, elevación del colesterol total (sobre todo colesterol LDL), disminución del colesterol HDL, aumento de peso, disminución de hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

Las incidencias de las RAs 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 RAs asociadas al tratamiento con quetiapina**

**Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raros ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	Frecuencia no conocida
Trastornos de sangre o del sistema linfático	Hemoglobina disminuida <sup>22</sup>	Leucopenia <sup>1, 28</sup> , recuento disminuido de neutrófilos, eosinófilos aumentados <sup>27</sup>	Neutropenia <sup>1</sup> , Trombocitopenia, Anemia, recuento disminuido de plaquetas <sup>13</sup>	Agranulocitosis <sup>26</sup>		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad (incluyendo		Reacción anafiláctica <sup>5</sup>	

			reacciones alérgicas cutáneas)			
<b>Trastornos endocrinos</b>		Hiperprolactinemia <sup>15</sup> , disminución de la T <sub>4</sub> total <sup>24</sup> , disminución de la T <sub>4</sub> libre <sup>24</sup> , disminución de la T <sub>3</sub> total <sup>24</sup> , aumento de la TSH <sup>24</sup>	Disminución de la T <sub>3</sub> libre <sup>24</sup> , Hipotiroidismo <sup>21</sup>		Secreción inapropiada de la hormona antidiurética	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Niveles séricos de triglicéridos elevados <sup>10,30</sup> Colesterol total elevado (principalmente el colesterol LDL) <sup>11,30</sup> Disminución del colesterol HDL <sup>17,30</sup> , aumento de peso <sup>8,30</sup>	Aumento del apetito, aumento de la glucosa en sangre hasta niveles hiperglicémicos <sup>6,30</sup>	Hiponatremia <sup>19</sup> , Diabetes Mellitus <sup>1,5</sup> , Exacerbación de la diabetes preexistentes	Síndrome metabólico <sup>29</sup>		
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Sueños anormales y pesadillas, Ideación suicida y comportamiento suicida <sup>20</sup>		Sonambulismo y reacciones relacionadas como hablar durmiendo y desorden alimenticio relacionado con el sueño		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareo <sup>4,16</sup> , somnolencia <sup>2,16</sup> , cefalea, síntomas extrapiramidales <sup>1,21</sup>	Disartria	Convulsión <sup>1</sup> , Síndrome de piernas inquietas, discinesia tardía <sup>1,5</sup> , Síncope <sup>4,16</sup> , estado confusional			
<b>Trastornos cardíacos</b>		Taquicardia <sup>4</sup> , Palpitaciones <sup>23</sup>	Prolongación del QT <sup>1,12,18</sup> Bradicardia <sup>32</sup>			Cardiomiopatía, miocardiitis
<b>Trastornos oculares</b>		Visión borrosa				
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipotensión ortostática <sup>4,16</sup>		Tromboembolismo venoso <sup>1</sup>		Ictus <sup>34</sup>
<b>Trastornos respiratorios.</b>		Dispnea <sup>23</sup>	Rinitis			

<b>torácicos y mediastínicos</b>						
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Sequedad de boca	Estreñimiento, dispepsia, vómitos <sup>25</sup>	Disfagia <sup>7</sup>	Pancreatitis <sup>1</sup> , obstrucción intestinal/íleo		
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		Alanina aminotransferasas séricas (ALT) elevadas <sup>3</sup> . Niveles elevados de gamma-GT <sup>3</sup>	Aspartato transaminasas séricas (AST) elevadas <sup>3</sup>	Ictericia <sup>5</sup> Hepatitis		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>					Angioedema <sup>5</sup> , Síndrome de Stevens-Johnson <sup>5</sup>	Necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (AGEP), Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), vasculitis cutánea
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>					Rabdomiólisis	
<b>Trastornos renales y aparato urinario</b>			Retención urinaria			
<b>Embarazo, puerperio y condiciones perinatales</b>						Síndrome de retirada del fármaco en neonatos <sup>31</sup>
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			Disfunción sexual	Priapismo, galactorrea, hinchazón de las mamas, trastorno menstrual		
<b>Trastornos</b>	Síntomas de	Astenia leve.		Síndrome		

<b>generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	retirada (discontinuación) <sup>1,9</sup>	edema periférico, irritabilidad, pirexia		neuroléptico maligno <sup>1</sup> , hipotermia		
<b>Exploraciones complementarias</b>				Elevación de creatina-fosfoquinasa en sangre <sup>14</sup>		

- 1) Ver Sección 4.4.
- 2) Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de quetiapina.
- 3) En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos (cambio desde normales a > 3 veces el ULN en cualquier momento) asintomáticos 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 alfa<sub>1</sub> 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- 5) El cálculo de la frecuencia de estas RAs se ha realizado solamente a partir de los datos de post-comercialización con la formulación de liberación inmediata de quetiapina.
- 6) Glucosa en sangre en ayunas  $\geq 7,0$  mmol/L ( $\geq 126$  mg/dL) o glucosa en sangre sin estar en ayunas  $\geq 11,1$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) en al menos una ocasión.
- 7) Se observó un aumento de la tasa de disfgia con quetiapina en relación a placebo solamente en los ensayos clínicos en depresión bipolar.
- 8) Basado en un aumento >7% del peso corporal desde el valor inicial. Ocurre predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.
- 9) Se han observado, más frecuentemente en ensayos clínicos en fase aguda, controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron los síntomas de discontinuación, los siguientes síntomas de retirada: insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo, e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente después de una semana de discontinuación.
- 10) Triglicéridos  $\geq 2,258$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) (pacientes  $\geq 18$  años de edad) o  $\geq 1,694$  mmol/L ( $\geq 150$  mg/dL) (pacientes <18 años de edad) en al menos una ocasión.
- 11) Colesterol  $\geq 6,2064$  mmol/L ( $\geq 240$  mg/dL) (pacientes  $\geq 18$  años de edad) o  $\geq 5,172$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) (pacientes <18 años de edad) en al menos una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol LDL de  $\geq 0,769$  mmol/L ( $\geq 30$  mg/dL). El cambio medio en los pacientes que tuvieron este aumento fue de  $\geq 1,07$  mmol/L (41,7 mg/dL).
- 12) Véase el texto más abajo.
- 13) Plaquetas  $\leq 100 \times 10^9/L$  en al menos una ocasión.
- 14) Basado en los acontecimientos adversos de los ensayos clínicos las notificaciones de aumento de creatina-fosfoquinasa en sangre no se asociaron con el síndrome neuroléptico maligno.
- 15) Niveles de prolactina (pacientes >18 años de edad): >20  $\mu\text{g/L}$  (>869,56 pmol/L) en varones; >30  $\mu\text{g/L}$  (>1304,34 pmol/L) en mujeres en cualquier momento.
- 16) Podría dar lugar a caídas.
- 17) Colesterol HDL:  $\leq 1,025$  mmol/L (<40 mg/dL) en varones;  $\leq 1,282$  mmol/L (<50 mg/dL) en mujeres en cualquier momento.
- 18) Incidencia de pacientes que presentan un cambio del QTc de <450 mseg a  $\geq 450$  mseg con un aumento. 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  $\leq 132$  mmol/L en al menos una ocasión.
- 20) Se han notificado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con quetiapina o poco después de la discontinuación del tratamiento (ver Secciones 4.4 y 5.1).
- 21) Ver Sección 5.1
- 22) Se produjo una disminución de hemoglobina a  $\leq 130$  g/L (8,07 mmol/L) en varones, a  $\leq 120$  g/L (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 15 g/L.
- 23) Estas observaciones suelen ocurrir en el marco de taquicardia, mareos, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.
  - 24) Basado en cambios desde unos valores basales normales a valores potencialmente importantes clínicamente en cualquier tiempo después del inicio en todos los ensayos. Los cambios en la T<sub>4</sub> total, T<sub>4</sub> libre, T<sub>3</sub> total y T<sub>3</sub> libre se definen como  $<0.8 \times \text{LLN}$  (pmol/L) y los cambios en la TSH como  $>5$  mIU/L en cualquier tiempo.
  - 25) Basado en la mayor frecuencia de vómitos en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años).
  - 26) Basado en cambios en los neutrófilos de  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$  en la línea basal a  $<0,5 \times 10^9/\text{L}$  en cualquier tiempo durante el tratamiento y basado en pacientes con neutropenia severa ( $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ ) e infección durante todos los ensayos clínicos con quetiapina (Ver sección 4.4).
  - 27) Basado en cambios de valores normales al inicio a valores potencialmente importantes clínicamente en cualquier tiempo después del inicio en todos los ensayos. Los cambios en los eosinófilos se definen como  $>1 \times 10^9 \text{ cells} > 1 \times 10^9 \text{ cells}/\text{L}$  en cualquier tiempo.
  - 28) Basado en cambios de valores normales al inicio a valores potencialmente importantes clínicamente en cualquier tiempo después del inicio en todos los ensayos. Los cambios en los glóbulos blancos se definen como  $\leq 3 \times 10^9 \text{ cells}/\text{L}$  en cualquier tiempo.
  - 29) Basado en informes de acontecimientos adversos de síndrome metabólico de todos los ensayos clínicos con quetiapina.
  - 30) En algunos pacientes, en los estudios clínicos se observó empeoramiento de más de un factor metabólico de peso, glucosa en sangre y lípidos (ver Sección 4.4).
  - 31) Ver Sección 4.6
  - 32) Puede ocurrir al inicio o próximo al inicio del tratamiento y está asociada con hipotensión y/o síncope. La frecuencia está basada en la notificación de acontecimientos adversos de bradicardia y acontecimientos relacionados en todos los ensayos clínicos con quetiapina.
  - 33) 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
  - 34) Basado en un estudio epidemiológico retrospectivo no aleatorizado.

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

### **Población pediátrica**

Las mismas reacciones adversas descritas anteriormente para adultos deben ser consideradas para niños y adolescentes. La siguiente tabla resume las reacciones adversas 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 reacciones adversas que no han sido identificadas en la población adulta.

Tabla 2 RAs en niños y adolescentes asociadas al tratamiento con quetiapina que aparecen en una frecuencia mayor en adultos, o no identificados 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), raros (>1/10.000 a <1/1.000) y muy raros (<1/10.000).**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos endocrinos	Aumento de la prolactina <sup>1</sup>	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Incremento del apetito	
Trastornos del sistema nervioso	Síntomas extrapiramidales <sup>3, 4</sup>	Síncope
Trastornos vasculares	Incremento de la presión arterial <sup>2</sup>	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	
Exploraciones complementarias		Irritabilidad <sup>3</sup>

1. Niveles de prolactina (pacientes < 18 años de edad): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) en varones; >26 µg/L (>1130,428 pmol/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 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 la irritabilidad 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>

#### **Población pediátrica**

Las mismas reacciones adversas descritas anteriormente para adultos deben ser consideradas para niños y adolescentes. La siguiente tabla resume las reacciones adversas 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 reacciones adversas que no han sido 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), raros (>1/10.000 a <1/1.000) y muy raros (<1/10.000).**

#### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

**Muy frecuentes:** Aumento del apetito

#### **Trastornos del sistema nervioso**

**Frecuentes:** Síncope

#### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

**Frecuentes:** Rinitis

#### **Trastornos gastrointestinales**

**Muy frecuentes:** Vómitos

## *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

**Frecuentes:** Irritabilidad <sup>4</sup>

### **Exploraciones complementarias**

#### **Muy frecuentes**

Elevaciones de prolactina<sup>1</sup>, aumentos de la presión arterial<sup>2</sup>

1. Niveles de prolactina (pacientes < 18 años de edad): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) en varones; >26 µg/L (>1130,428 pmol/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 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 la irritabilidad puede estar asociada a implicaciones clínicas diferentes en niños y adolescentes en comparación con adultos.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

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

## **4.9. Sobredosis**

En general, los signos y síntomas notificados, fueron aquellos resultantes de un conocido efecto farmacológico exagerado de la sustancia activa, como somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión.

Una sobredosis puede dar lugar a prolongación del QT, convulsiones, status epilepticus, rhabdomiolisis, depresión respiratoria, retención urinaria, confusión, delirio y/o agitación, coma y muerte. Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave preexistente podrían presentar un mayor riesgo de efectos de sobredosis. (ver Sección 4.4).

### **Gestión 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.

Basándose en la literatura pública, los pacientes con delirium y agitación y un claro síndrome anticolinérgico pueden ser tratados con fisostigmina, 1-2 mg (bajo monitorización continua de ECG). Esto no se recomienda como tratamiento estándar, debido al potencial efecto negativo de la fisostigmina sobre la conductancia cardíaca. La fisostigmina puede utilizarse si no hay aberraciones de ECG. No utilice fisostigmina en caso de disritmias, ningún grado de bloqueo cardíaco o ensanchamiento 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 en una hora tras la ingestión. Se debe considerar la administración de carbón activado.

En casos de hipotensión por sobredosis de quetiapina, ésta debe ser tratada con medidas apropiadas como fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos. Dado que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el marco de un bloqueo alfa inducido por quetiapina, se debe evitar el uso de epinefrina y dopamina.

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



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

La eliminación endoscópica del fármacobezoar se ha realizado con éxito en algunos casos".

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

**Grupo farmacoterapéutico:** Antipsicóticos; Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas

**Código ATC:** N05A H04

#### Mecanismo de acción

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito plasmático humano activo, norquetiapina, interactúan con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Quetiapina y norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT<sub>2</sub>) y por los D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> de dopamina. Se cree que esta combinación de antagonismo de receptores con una mayor selectividad relativa para los receptores 5HT<sub>2</sub> que para los D<sub>2</sub> 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 poseen afinidad sobre receptores benzodiazepínicos pero sí presentan una afinidad elevada sobre los receptores histaminérgicos y adrenérgicos  $\alpha_1$  y afinidad moderada para los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ . Quetiapina también tiene poca o ninguna afinidad sobre los receptores muscarínicos, mientras que la norquetiapina tiene una afinidad de moderada a alta en varios receptores muscarínicos, lo que puede explicar los efectos anticolinérgicos (efectos muscarínicos). Adicionalmente, norquetiapina posee una alta afinidad por el transportador de norepinefrina (NET). La inhibición del transportador de norepinefrina (NET) y su acción agonista parcial sobre los receptores de serotonina 5HT<sub>1A</sub> podrían contribuir a la eficacia terapéutica de Quetiapina comprimidos de liberación prolongada como antidepresivo.

#### 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 D<sub>2</sub>.

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 D<sub>2</sub> de dopamina tras la administración crónica. Quetiapina solamente origina una catalepsia ligera a dosis efectivas de bloqueo del receptor D<sub>2</sub> 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 nigroestriadas que contienen dopamina. Quetiapina muestra una carga distónica mínima en los monos Cebus sensibilizados a haloperidol o no tratados con el medicamento tras la administración aguda y crónica. (Ver Sección 4.8).

#### Eficacia clínica

##### **Esquizofrenia**

La eficacia de Quetiapina comprimidos de liberación prolongada en el tratamiento de la esquizofrenia se demostró en un ensayo controlado con placebo de 6 semanas de duración en pacientes que cumplían los

criterios DSM-IV para esquizofrenia, y en un estudio controlado con comparador activo de cambio de tratamiento de quetiapina comprimidos recubiertos con película a quetiapina en pacientes ambulatorios con esquizofrenia clínicamente estables.

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

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

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

### **Trastorno bipolar**

En el tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves, quetiapina demostró eficacia superior a placebo en la reducción de los síntomas maníacos a las 3 y 12 semanas, en dos ensayos en monoterapia. Se demostró además la eficacia de quetiapina comprimidos de liberación prolongada de forma significativa frente a placebo en un estudio adicional de 3 semanas. Quetiapina comprimidos de liberación prolongada se dosificó en el rango de 400 a 800 mg/día y la dosis media fue aproximadamente de 600 mg/día. Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos 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.

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

En 4 ensayos clínicos adicionales con quetiapina, con una duración de 8 semanas en pacientes con episodios depresivos moderados a graves en el trastorno bipolar I o bipolar II, 300 mg y 600 mg de quetiapina comprimidos recubiertos con película fueron significativamente superiores al tratamiento de pacientes con placebo en cuanto a las medidas pertinentes de los resultados: mejoría media en la MADRS y en la respuesta definida como al menos una mejoría del 50% en la puntuación total de la MADRS desde los valores iniciales. No hubo diferencia en la magnitud del efecto entre los pacientes que recibieron 300 mg de quetiapina comprimidos de liberación inmediata y los que recibieron la dosis de 600 mg.

En la fase de continuación en dos de estos estudios, se demostró que el tratamiento a largo plazo de los pacientes que respondieron al tratamiento con 300 ó 600 mg de quetiapina comprimidos recubiertos con película, fue eficaz en comparación al tratamiento con placebo con respecto a los síntomas depresivos, pero no con respecto a los síntomas maníacos.

En dos estudios de prevención de recurrencia que evaluaron quetiapina en combinación con estabilizadores del estado de ánimo, en pacientes con episodios maníacos, depresivos o 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, en total, 400 mg a 800 mg al día como tratamiento en combinación con litio o valproato.

En un estudio aleatorizado de seis semanas con litio y quetiapina comprimidos de liberación prolongada frente a placebo y quetiapina comprimidos de liberación prolongada en pacientes adultos con manía aguda, la valoración en la Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS) mejoró en 2,8 puntos de media en el grupo al que se añadió litio, respecto al grupo con placebo y la diferencia en el porcentaje de respondedores (definida como la mejora del 50% respecto al valor basal en la YMRS) fue del 11% (79% en el grupo tratado con litio frente a 68% en el grupo al que se añadió placebo).

En un estudio a largo plazo (hasta 2 años de tratamiento) que evaluó la prevención de la recurrencia en pacientes con episodios maníacos, depresivos o mixtos del estado de ánimo, 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.

### **Episodios Depresivos Mayores en el TDM**

Dos estudios a corto plazo (6 semanas) incluyeron pacientes que habían mostrado una respuesta inadecuada a al menos un antidepresivo. Quetiapina comprimidos de liberación prolongada 150 mg y 300 mg/día, administrado como tratamiento adicional al tratamiento antidepresivo en curso (amitriptilina, bupropion, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina o venlafaxina) demostró superioridad sobre el tratamiento antidepresivo solo en la reducción de los síntomas depresivos medida mediante la mejoría en la puntuación total de la MADRS (cambio medio de mínimos cuadrados frente a placebo de 2-3,3 puntos).

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

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

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

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

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

### **Seguridad clínica**

En ensayos clínicos, a corto plazo, controlados con placebo en esquizofrenia y manía bipolar la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue similar a la de placebo (esquizofrenia: 7,8% 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 pacientes tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo en los ensayos clínicos controlados con placebo, a corto plazo, en el TDM y depresión bipolar. En los ensayos controlados con placebo, a corto plazo, en depresión bipolar, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 8,9% para quetiapina en comparación con el 3,8% para placebo. En los ensayos clínicos, a corto plazo, controlados con placebo en monoterapia, en el trastorno depresivo mayor, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 5,4% para quetiapina comprimidos de liberación prolongada y del 3,2% para placebo. En un ensayo a corto plazo, controlado con placebo en monoterapia, en pacientes de edad avanzada con trastorno depresivo mayor, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 9,0% para quetiapina comprimidos de liberación prolongada y del 2,3% para placebo. Tanto en depresión bipolar como en el TDM, la incidencia de los 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 los estudios a corto plazo, controlados con placebo, con dosis fijas (50 mg/día a 800 mg/día) (oscilando desde 3 a 8 semanas), el aumento medio de peso en los pacientes tratados con quetiapina osciló desde 0,8 kg para la dosis diaria de 50 mg hasta 1,4 kg para la dosis diaria de 600 mg (con un aumento inferior 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  $\geq 7\%$  del peso corporal osciló desde el 5,3% para la dosis diaria de 50 mg hasta el 15,5% para la dosis diaria de 400 mg (con un aumento inferior para las dosis diarias de 600 y 800 mg), en comparación con el 3,7% en los pacientes tratados con placebo.

Un estudio aleatorizado de seis semanas con litio y quetiapina comprimidos de liberación prolongada frente a placebo y quetiapina comprimidos de liberación prolongada en pacientes adultos con manía aguda indicó que la combinación de quetiapina comprimidos de liberación prolongada con litio conduce a más reacciones adversas (63% frente a 48% para el grupo placebo). Los resultados de seguridad demostraron una mayor incidencia de notificación de síntomas extrapiramidales denle el 16,8% de los pacientes del grupo de litio y de un 6,6% en el grupo de placebo; la mayoría de los cuales consistieron en temblores notificados en el 15,6% de pacientes del grupo de litio y 4,9% en el grupo de placebo. La incidencia de somnolencia fue superior en el grupo de quetiapina comprimidos de liberación prolongada con litio (12,7%) comparado con el grupo de quetiapina comprimidos de liberación prolongada más placebo (5,5%). Además, un porcentaje superior de pacientes tratados en el grupo de litio (8,0%) experimentaron un aumento de peso ( $\geq 7\%$ ) al final del tratamiento en comparación con los pacientes del grupo placebo (4,7%).

Los ensayos a largo plazo de prevención de recaídas tuvieron un período abierto (oscilando desde 4 hasta 36 semanas) durante el cual los pacientes fueron tratados con quetiapina, seguido por un período de retirada aleatorizado durante el cual los pacientes fueron aleatorizados a quetiapina o placebo. En los pacientes que fueron aleatorizados a quetiapina, el aumento medio de peso durante el período abierto fue de 2,56 kg, y

para la semana 48 del período aleatorizado, el aumento medio de peso fue de 3,22 kg, en comparación con los valores basales en el período abierto. En los pacientes que fueron aleatorizados a placebo, el aumento medio de peso durante el período abierto fue de 2,39 kg, y para la semana 48 del período aleatorizado, el aumento medio de peso fue de 0,89 kg, en comparación con los valores basales en el período abierto.

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

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

El tratamiento de quetiapina se asoció con disminuciones en los niveles de hormona tiroidea relacionados con la dosis. La incidencia de cambios de TSH fue de 3,2% para quetiapina versus 2,7% para placebo. La incidencia de cambios recíprocos, potencial y clínicamente significativos en ambas T3 o T4 y TSH en estos ensayos fue rara, y los cambios observados en los niveles de hormona tiroidea no se asociaron con hipotiroidismo clínicamente sintomático. La reducción en T4 total y libre fue máxima durante las primeras seis semanas del tratamiento con quetiapina, sin que se produjera una reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En prácticamente el 2/3 del total de casos, el cese del tratamiento de quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre la T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento.

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

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

### **Población pediátrica**

#### **Eficacia clínica**

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

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

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

PANSS. Tanto en la manía como en la esquizofrenia, las dosis más altas tuvieron por resultado tasas de respuesta numéricamente más bajas.

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

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

### **Seguridad clínica**

En los ensayos pediátricos a corto plazo con quetiapina descritos arriba, las tasas de SEP en el brazo activo frente al de placebo fueron respectivamente del 12,9% frente al 5,3% en el ensayo de esquizofrenia, del 3,6% frente al 1,1% en el ensayo de manía bipolar, y del 1,1% frente al 0% en el ensayo de depresión bipolar. Las tasas de aumento de peso  $\geq 7\%$  del peso corporal inicial del brazo activo frente al de placebo fueron respectivamente del 17% frente al 2,5% en los ensayos de esquizofrenia y manía bipolar, y del 12,5% frente al 6% en el ensayo de depresión bipolar. La incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio del brazo activo frente al de placebo fueron respectivamente del 1,4% frente al 1,3% en el ensayo de esquizofrenia, del 1% frente al 0% en el estudio de manía bipolar, y del 1,1% frente al 0% en el ensayo de depresión bipolar. Durante una fase de seguimiento post-tratamiento prolongado del ensayo de depresión bipolar, hubo dos acontecimientos adicionales relacionados con el suicidio en dos pacientes; uno de los cuales estaba tomando quetiapina en el momento del evento.

### **Seguridad a largo plazo**

Una extensión de tratamiento abierto de 26 semanas de los ensayos en fase aguda (n = 380 pacientes), con quetiapina dosificado de forma flexible a 400-800 mg/día, proporcionó datos adicionales de seguridad. Se notificaron aumentos de la presión arterial en niños y adolescentes y se notificaron aumento del apetito, síntomas extrapiramidales y elevaciones de la prolactina sérica con mayor frecuencia en niños y adolescentes que en pacientes adultos (ver secciones 4.4 y 4.8). Respecto al aumento de peso, cuando se ajusta para el crecimiento normal a largo plazo, se utilizó como medida de cambio clínicamente significativo el incremento de al menos 0,5 desviación estándar del Índice de Masa Corporal (IMC) base; 18,3% de los pacientes tratados con quetiapina durante al menos 26 semanas cumplieron este criterio.

### Mecanismo de acción

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito plasmático humano activo, norquetiapina, interactúan con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Quetiapina y norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT<sub>2</sub>) y por los D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> de dopamina. Se cree que esta combinación de antagonismo de receptores con una mayor selectividad relativa para los receptores 5HT<sub>2</sub> que para los D<sub>2</sub> contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y a la baja incidencia de reacciones adversas extrapiramidales (SEP) de quetiapina en comparación con los antipsicóticos típicos. Adicionalmente, norquetiapina posee una alta afinidad por el transportador de norepinefrina (NET). Quetiapina y norquetiapina también poseen una alta afinidad por los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos e histaminérgicos, con una afinidad más baja por los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos y 5HT<sub>1A</sub> de la serotonina. Quetiapina no posee una afinidad apreciable por los receptores muscarínicos o benzodiazepínicos.

### 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 D<sub>2</sub>.

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 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 nigroestriadas que contienen dopamina. Quetiapina muestra una carga distónica mínima en los monos *Cebus* sensibilizados a haloperidol o no tratados con el medicamento tras la administración aguda y crónica. (Ver Sección 4.8).

## Eficacia clínica y seguridad

### **Eficacia clínica**

#### **Esquizofrenia**

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

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

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

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

#### **Trastorno bipolar**

En el tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves, quetiapina demostró eficacia superior a placebo en la reducción de los síntomas maníacos a las 3 y 12 semanas, en dos ensayos en monoterapia. Se demostró además la eficacia de quetiapina liberación prolongada de forma significativa frente a placebo en un estudio adicional de 3 semanas. Quetiapina liberación prolongada se dosificó en el rango de 400 a 800 mg/día y la dosis media fue aproximadamente de 600 mg/día. Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos 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.

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

En 4 ensayos clínicos adicionales con quetiapina, con una duración de 8 semanas en pacientes con episodios depresivos moderados a graves en el trastorno bipolar I o bipolar II, 300 mg y 600 mg de quetiapina de liberación inmediata fueron significativamente superiores al tratamiento de pacientes con placebo en cuanto a las medidas pertinentes de los resultados: mejoría media en la MADRS y en la respuesta definida como al menos una mejoría del 50% en la puntuación total de la MADRS desde los valores iniciales. No hubo diferencia en la magnitud del efecto entre los pacientes que recibieron 300 mg de quetiapina de liberación inmediata y los que recibieron la dosis de 600 mg.

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

En dos estudios de prevención de recurrencia que evaluaron quetiapina en combinación con estabilizadores del estado de ánimo, en pacientes con episodios maníacos, depresivos o 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, en total, 400 mg a 800 mg al día como tratamiento en combinación con litio o valproato.

En un estudio aleatorizado de seis semanas con litio y quetiapina comprimidos de liberación prolongada frente a placebo y quetiapina comprimidos de liberación prolongada en pacientes adultos con manía aguda, la valoración en la Escala de Young para la Evaluación de la Manía (YMRS) mejoró en 2,8 puntos de media en el grupo al que se añadió litio, respecto al grupo con placebo y la diferencia en el porcentaje de respondedores (definida como la mejora del 50% respecto al valor basal en la YMRS) fue del 11% (79% en el grupo tratado con litio frente a 68% en el grupo al que se añadió placebo).

En un estudio a largo plazo (hasta 2 años de tratamiento) que evaluó la prevención de la recurrencia en pacientes con episodios maníacos, depresivos o mixtos del estado de ánimo, 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.

### **Episodios Depresivos Mayores en el TDM**

Dos estudios a corto plazo (6 semanas) incluyeron pacientes que habían mostrado una respuesta inadecuada a al menos un antidepresivo. Quetiapina 150 mg y 300 mg/día, administrado como tratamiento adicional al tratamiento antidepresivo en curso (amitriptilina, bupropion, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina o venlafaxina) demostró superioridad sobre el tratamiento antidepresivo solo en la reducción de los síntomas depresivos medida mediante la mejoría en la puntuación total de la MADRS (cambio medio de mínimos cuadrados frente a placebo de 2-3,3 puntos).

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

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

En tres de los cuatro estudios en monoterapia a corto plazo (hasta 8 semanas) en pacientes con trastorno depresivo mayor, quetiapina 50 mg, 150 mg y 300 mg/día demostró una eficacia superior a placebo en la reducción de los síntomas depresivos medida mediante la mejoría en la puntuación total de la Escala de



Puntuación de Depresión Montgomery-Åsberg (MADRS) (cambio medio de mínimos cuadrados frente a placebo de 2-4 puntos).

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

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

### **Seguridad clínica**

En ensayos clínicos, a corto plazo, controlados con placebo en esquizofrenia y manía bipolar la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue similar a la de placebo (esquizofrenia: 7,8% 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 pacientes tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo en los ensayos clínicos controlados con placebo, a corto plazo, en el TDM y depresión bipolar. En los ensayos controlados con placebo, a corto plazo, en depresión bipolar, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 8,9% para quetiapina en comparación con el 3,8% para placebo. En los ensayos clínicos, a corto plazo, controlados con placebo en monoterapia, en el trastorno depresivo mayor, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 5,4% para quetiapina y del 3,2% para placebo. En un ensayo a corto plazo, controlado con placebo en monoterapia, en pacientes de edad avanzada con trastorno depresivo mayor, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 9,0% para quetiapina y del 2,3% para placebo. Tanto en depresión bipolar como en el TDM, la incidencia de los 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 los estudios a corto plazo, controlados con placebo, con dosis fijas (50 mg/día a 800 mg/día) (oscilando desde 3 a 8 semanas), el aumento medio de peso en los pacientes tratados con quetiapina osciló desde 0,8 kg para la dosis diaria de 50 mg hasta 1,4 kg para la dosis diaria de 600 mg (con un aumento inferior 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  $\geq$ 7% del peso corporal osciló desde el 5,3% para la dosis diaria de 50 mg hasta el 15,5% para la dosis diaria de 400 mg (con un aumento inferior para las dosis diarias de 600 y 800 mg), en comparación con el 3,7% en los pacientes tratados con placebo.

Un estudio aleatorizado de seis semanas con litio y quetiapina frente a placebo y quetiapina en pacientes adultos con manía aguda indicó que la combinación de quetiapina con litio conduce a más reacciones adversas (63% frente a 48% para el grupo placebo).

Los resultados de seguridad demostraron una mayor incidencia de notificación de síntomas extrapiramidales en el 16,8% de los pacientes en el grupo de litio y de un 6,6% en el grupo de placebo, la mayoría de los cuales consistió en temblores, notificado en un 15,6% de los pacientes del grupo de litio y en un 4,9% en el grupo placebo. La incidencia de somnolencia fue superior en el grupo de quetiapina con litio (12,7%) comparado con el grupo de quetiapina con placebo (5,5%). Además, un porcentaje superior de pacientes tratados en el grupo de litio (8,0%) experimentaron un aumento de peso ( $\geq$ 7%) al final del tratamiento comparado con los pacientes en el grupo placebo (4,7%).

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

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

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

El tratamiento de quetiapina se asoció con disminuciones en los niveles de hormona tiroidea relacionados con la dosis. La incidencia de cambios de TSH fue de 3,2% para quetiapina frente a 2,7% para placebo. La incidencia de cambios recíprocos, potencial y clínicamente significativos en ambas T3 o T4 y TSH en estos ensayos fue rara, y los cambios observados en los niveles de hormona tiroidea no se asociaron con hipotiroidismo clínicamente sintomático. La reducción en T4 total y libre fue máxima durante las primeras seis semanas del tratamiento con quetiapina, sin que se produjera una reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En prácticamente el 2/3 del total de casos, el cese del tratamiento de quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre la T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento.

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

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

### Población pediátrica

#### **Eficacia clínica**

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

En el estudio de manía, la diferencia en el cambio medio de MC (mínimos cuadrados) desde los valores basales en la puntuación total de la YMRS (activo menos placebo) fue -5,21 para 400 mg/día de quetiapina

y -6,56 para 600 mg/día de quetiapina. Las tasas de los que respondieron (mejoría en la YMRS = 50%) fueron del 64% para 400 mg/día de quetiapina, del 58% para 600 mg/día y del 37% en el brazo de placebo.

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

En un tercer ensayo, controlado con placebo, en monoterapia a corto plazo con quetiapina en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) con depresión bipolar, la eficacia no pudo ser demostrada.

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

### **Seguridad clínica**

En los ensayos pediátricos a corto plazo con quetiapina descritos arriba, las tasas de SEP en el brazo activo frente a placebo fueron respectivamente del 12,9% frente al 5,3% en el ensayo de esquizofrenia, del 3,6% frente al 1,1% en el ensayo de manía bipolar, y del 1,1% frente al 0% en el ensayo de depresión bipolar. Las tasas de aumento de peso  $\geq 7\%$  del peso corporal inicial del brazo activo frente al de placebo fueron respectivamente del 17% frente al 2,5% en los ensayos de esquizofrenia y manía bipolar, y del 12,5% frente al 6% en el ensayo de depresión bipolar. La incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio del brazo activo frente al de placebo fueron respectivamente del 1,4% frente al 1,3% en el ensayo de esquizofrenia, del 1% frente al 0% en el estudio de manía bipolar, y del 1,1% frente al 0% en el ensayo de depresión bipolar. Durante una fase de seguimiento post-tratamiento prolongado del ensayo de depresión bipolar, hubo dos acontecimientos adicionales relacionados con el suicidio en dos pacientes; uno de los cuales estaba tomando quetiapina en el momento del evento.

### **Seguridad a largo plazo**

Una extensión de tratamiento abierto de 26 semanas de los ensayos en fase aguda (n = 380 pacientes), con quetiapina dosificado de forma flexible a 400-800 mg/día, proporcionó datos adicionales de seguridad. Se notificaron aumentos de la presión arterial en niños y adolescentes y se notificaron aumento del apetito, síntomas extrapiramidales y elevaciones de la prolactina sérica con mayor frecuencia en niños y adolescentes que en pacientes adultos (ver secciones 4.4 y 4.8). Respecto al aumento de peso, cuando se ajusta para el crecimiento normal a largo plazo, se utilizó como medida de cambio clínicamente significativo el incremento de al menos 0,5 desviación estándar del Índice de Masa Corporal (IMC) base; 18,3% de los pacientes tratados con quetiapina durante al menos 26 semanas cumplieron este criterio.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### **Absorción**

Quetiapina se absorbe bien tras la administración oral. Quetiapina de liberación prolongada alcanza concentraciones plasmáticas máximas de quetiapina y de norquetiapina aproximadamente 6 horas después de su administración (T<sub>max</sub>). Las concentraciones molares máximas en el estado de equilibrio del metabolito activo norquetiapina son el 35% de las observadas para quetiapina.

La farmacocinética de quetiapina y de norquetiapina es lineal y proporcional a la dosis para dosis de hasta 800 mg administradas una vez al día. Cuando se compara quetiapina de liberación prolongada administrado una vez al día con la misma dosis diaria total de fumarato de quetiapina de liberación inmediata (quetiapina liberación inmediata) administrada dos veces al día, el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) es equivalente, pero la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) es un 13% inferior en el estado de equilibrio. Cuando se compara quetiapina de liberación prolongada con quetiapina liberación inmediata, el AUC del metabolito norquetiapina es un 18% inferior.

En un estudio en el que se evaluaron los efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad de quetiapina, se observó que una comida rica en grasas producía aumentos estadísticamente significativos en la C<sub>max</sub> y en el AUC de quetiapina de liberación prolongada de aproximadamente el 50% y el 20%, respectivamente. No se puede excluir que el efecto de una comida rica en grasas sobre la formulación pudiera ser mayor. En cambio, una comida baja en grasas no tuvo un efecto significativo ni en la C<sub>max</sub> ni en el AUC de quetiapina. Se recomienda que los comprimidos de liberación prolongada de quetiapina se tomen una vez al día sin alimentos.

### **Distribución**

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

### **Biotransformación**

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

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

Se observó que quetiapina y varios de sus metabolitos (incluyendo norquetiapina) son inhibidores débiles de las actividades *in vitro* de los citocromos humanos P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. La inhibición *in vitro* del CYP sólo se observa a concentraciones de aproximadamente 5 a 50 veces mayores que las observadas en un rango de dosis en humanos de 300 a 800 mg/día. En base a estos resultados *in vitro*, no es probable que la co-administración de quetiapina con otros medicamentos dé como resultado una inhibición clínicamente significativa del metabolismo de otro medicamento mediado por el citocromo P450. A partir de los estudios en animales, parece que quetiapina puede inducir enzimas del citocromo P450. Sin embargo, en un estudio específico de interacción en pacientes psicóticos, no se observó un aumento en la actividad del citocromo P450 tras la administración de quetiapina.

### **Eliminación**

Las semividas de eliminación de quetiapina y de norquetiapina son de aproximadamente 7 y 12 horas, respectivamente. Aproximadamente el 73% del medicamento radiomarcado se excretó en orina y el 21% en heces, representando el material relacionado con el medicamento inalterado, menos del 5% de la radiactividad total. La fracción de dosis molar promedio de quetiapina libre y del metabolito plasmático humano activo norquetiapina se excreta en la orina en una cantidad <5%.

## **Poblaciones especiales**

### **Género**

La farmacocinética de quetiapina no difiere entre hombres y mujeres.

### **Pacientes de edad avanzada**

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

### **Insuficiencia renal**

El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en aproximadamente un 25% en sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 estacionario, los niveles plasmáticos con la dosis normalizada del compuesto original, quetiapina, en niños y adolescentes (10-17 años de edad) fueron en general similares a los de los adultos, aunque la C<sub>max</sub> en los niños estuvo en el extremo superior del rango observado en los adultos. El AUC y la C<sub>max</sub> para el metabolito activo, norquetiapina, fueron más altos, aproximadamente el 62% y 49% en niños (10-12 años), respectivamente y el 28% y 14% en adolescentes (13-17 años), respectivamente, en comparación con los adultos.

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

### Absorción

Quetiapina se absorbe bien tras la administración oral. Quetiapina de liberación prolongada alcanza concentraciones plasmáticas máximas de quetiapina y de norquetiapina aproximadamente 6 horas después de su administración (T<sub>max</sub>). Las concentraciones molares máximas en el estado de equilibrio del metabolito activo norquetiapina son el 35% de las observadas para quetiapina.

La farmacocinética de quetiapina y de norquetiapina es lineal y proporcional a la dosis para dosis de hasta 800 mg administradas una vez al día. Cuando se compara quetiapina de liberación prolongada administrado una vez al día con la misma dosis diaria total de fumarato de quetiapina de liberación inmediata (quetiapina liberación inmediata) administrada dos veces al día, el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) es equivalente, pero la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) es un 13% inferior en el estado de equilibrio. Cuando se compara quetiapina de liberación prolongada con quetiapina liberación inmediata, el AUC del metabolito norquetiapina es un 18% inferior.

En un estudio en el que se evaluaron los efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad de quetiapina, se observó que una comida rica en grasas producía aumentos estadísticamente significativos en la C<sub>max</sub> y en el AUC de quetiapina de liberación prolongada de aproximadamente el 50% y el 20%, respectivamente. No se puede excluir que el efecto de una comida rica en grasas sobre la formulación pudiera ser mayor. En cambio, una comida baja en grasas no tuvo un efecto significativo ni en la C<sub>max</sub> ni en el AUC de quetiapina. Se recomienda que quetiapina de liberación prolongada se tome una vez al día sin alimentos.

### Distribución

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

### Metabolismo o Biotransformación

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

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

Se observó que quetiapina y varios de sus metabolitos (incluyendo norquetiapina) son inhibidores débiles de las actividades *in vitro* de los citocromos humanos P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. La inhibición *in vitro* del CYP sólo se observa a concentraciones de aproximadamente 5 a 50 veces mayores que las observadas en un rango de dosis en humanos de 300 a 800 mg/día. En base a estos resultados *in vitro*, no es probable que la co-administración de quetiapina con otros medicamentos dé como resultado una inhibición

clínicamente significativa del metabolismo de otro medicamento mediado por el citocromo P450. A partir de los estudios en animales, parece que quetiapina puede inducir enzimas del citocromo P450. Sin embargo, en un estudio específico de interacción en pacientes psicóticos, no se observó un aumento en la actividad del citocromo P450 tras la administración de quetiapina.

### Eliminación

Las semividas de eliminación de quetiapina y de norquetiapina son de aproximadamente 7 y 12 horas, respectivamente. Aproximadamente el 73% del medicamento radiomarcado se excretó en orina y el 21% en heces, representando el material relacionado con el medicamento inalterado, menos del 5% de la radiactividad total. La fracción de dosis molar promedio de quetiapina libre y del metabolito plasmático humano activo norquetiapina se excreta en la orina en una cantidad <5%.

### Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

#### ***Poblaciones especiales***

##### **Género**

La farmacocinética de quetiapina no difiere entre hombres y mujeres.

##### **Pacientes de edad avanzada**

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

##### **Insuficiencia renal**

El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en aproximadamente un 25% en sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 estacionario, los niveles plasmáticos con la dosis normalizada del compuesto original, quetiapina, en niños y adolescentes (10-17 años de edad) fueron en general similares a los de los adultos, aunque la C<sub>max</sub> en los niños estuvo en el extremo superior del rango observado en los adultos. El AUC y la C<sub>max</sub> para el metabolito activo, norquetiapina, fueron más altos, aproximadamente el 62% y 49% en niños (10-12 años), respectivamente y el 28% y 14% en adolescentes (13-17 años), respectivamente, en comparación con los adultos.

No se dispone de información para quetiapina en niños y adolescentes.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

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

En ratas, se ha observado deposición de pigmento en la glándula tiroides; en monos cynomolgus, se han observado hipertrofia de las células foliculares del tiroides, un descenso en los niveles plasmáticos de T3, una disminución de la concentración de hemoglobina y un descenso en el recuento de glóbulos rojos y

blancos; y en perros, opacidad del cristalino y cataratas. (Para cataratas/opacidades del cristalino ver Sección 5.1).

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### **Núcleo:**

Lactosa monohidrato

Hipromelosa

Cloruro de sodio

Povidona K-30

Celulosa microcristalina silificada

Talco (E553b)

Estearato de magnesio

#### **Recubrimiento:**

#### **50 mg:**

#### **Composición del Opadry II 85F540003 rosa**

Poli (alcohol vinílico) (E1203)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 335 (E1521)

Talco (E553b)

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

36 meses

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de PVC/PVDC-Aluminio o OPA/AL/PVC.

Envases de: 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center  
Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est, 6ª planta  
08039 Barcelona  
España

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

Atrolak Prolong 50 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: 77977

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

26/09/2013

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

Julio 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>