FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

quetiapina cinfa 150 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de 150 mg contiene 150 mg de quetiapina (como quetiapina fumarato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos recubiertos con película, de color blanco, biconvexos, oblongos y grabados con "Q150" en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Quetiapina está indicado para:

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

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

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

Quetiapina se debe administrar al acostarse. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de

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

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

Para la prevención de la recurrencia en el trastorno bipolar

Para la prevención de la recurrencia de los episodios maníacos, mixtos o depresivos en el trastorno bipolar, los pacientes que han respondido a quetiapina en el tratamiento agudo del trastorno bipolar deben continuar con quetiapina a la misma dosis administrada al acostarse. La dosis de quetiapina 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

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

Cambio de tratamiento desde quetiapina comprimidos de liberación inmediata

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

Pacientes de edad avanzada

Como con otros antipsicóticos y antidepresivos, quetiapina se debe emplear con precaución en pacientes de edad avanzada, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La velocidad de ajuste de la dosis de quetiapina 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

Quetiapina no está recomendado 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.

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

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

Insuficiencia hepática
Quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado. Por tanto, quetiapina 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.

Forma de administración
Quetiapina se debe administrar una vez al día, sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros, sin partirse, masticarse o triturarse.

El comprimido de liberación prolongada mantiene su forma durante toda la digestión liberando el principio activo y se elimina intacto en las heces.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como inhibidores de las proteasas del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

Población pediátrica
Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad.

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

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

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

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

Suicidio/pensamientos de suicidio o empeoramiento clínico

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

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

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

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

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente). En estudios clínicos de pacientes con TDM la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio observada en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) fue del 2,1% (3/144) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo. Un estudio retrospectivo basado en la población de quetiapina para el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor, mostró un mayor riesgo de autolesión y suicidio en pacientes de 25 a 64 años, sin antecedentes de autolesión 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 esos parámetros, se debe controlar de una forma clínicamente apropiada (ver sección 4.8).

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados

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

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 angustiosa y la necesidad de moverse a menudo acompañada por una incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Discinesia tardía

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

Somnolencia y mareo

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

Hipotensión ortostática

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

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

Síndrome de apnea del sueño

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

Convulsiones

En ensayos clínicos controlados, no existió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o con placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos. Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones (ver sección 4.8).

Síndrome neuroléptico maligno

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

Neutropenia grave y agranulocitosis

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

En los ensayos clínicos con quetiapina se ha notificado neutropenia grave (recuento de neutrófilos <0,5 x 109/L). La mayoría de los casos de neutropenia grave han tenido lugar en los dos primeros meses tras el comienzo del tratamiento con quetiapina. No hubo una relación evidente con la dosis. Durante la experiencia de post-comercialización algunos casos fueron mortales. Los posibles factores de riesgo para la neutropenia incluyen un recuento bajo preexistente de glóbulos blancos (RGB) en sangre y antecedentes de neutropenia inducida por medicamentos.

Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo preexistentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos <1,0 x 10^9/L. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen 1,5 x 10^9/L) (ver sección 5.1).

Se debe advertir 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 como agranulocitosis o infección (por ejemplo, fiebre, debilidad, letargia o garganta irritada), en cualquier momento durante el tratamiento con quetiapina. A esos pacientes se les deberá realizar rápidamente un recuento de glóbulos blancos y un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

Norquetiapina, un metabolito activo de quetiapina, tiene afinidad, de moderada a alta, a varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a RAs que reflejan efectos anticolinérgicos cuando se utiliza quetiapina a las dosis recomendadas, cuando se utiliza de forma concomitante con otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos y en casos de sobredosis. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con diagnóstico actual o con antecedentes de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular elevada o glaucoma de ángulo estrecho (ver secciones 4.5, 4.8, 5.1 y 4.9).

Interacciones

Ver sección 4.5.

La utilización concomitante de quetiapina con un inductor potente de enzimas hepáticos, tal como carbamazepina o fenitoína, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticos, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticos. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual, y si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Peso

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

Hiperglucemia

Raramente se ha notificado hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada con cetoacidosis o coma, incluyendo algunos casos mortales (ver sección 4.8). En algunos

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

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

Lípidos

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

Prolongación del QT

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

Cardiomiopatía y Miocarditis

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

Reacciones adversas cutáneas graves

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

Retirada

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

Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

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

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

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

antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

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

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

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

Estreñimiento y obstrucción intestinal
El estreñimiento representa un factor de riesgo de obstrucción intestinal. Ha habido notificaciones de estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina (ver sección 4.8). 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 deben ser tratados con seguimiento intenso y cuidados urgentes.

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

Pancreatitis
Se ha notificado pancreatitis en ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización. Entre los informes posteriores a la comercialización, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos pacientes tenían factores que se sabe están asociados con pancreatitis tales como aumento de triglicéridos (ver sección 4.8), cálculos biliares, y consumo de alcohol.

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

Uso indebido y abuso
Se han notificado casos de uso indebido y abuso. Se debe tener precaución al prescribir quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o de drogas.

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Se debe tener precaución al tratar a pacientes que reciben otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos) (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 hepáticos), 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 hepáticos, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticos. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio) (ver sección 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Primer trimestre

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

Tercer trimestre

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

Lactancia

En base a los datos muy limitados de los informes publicados sobre la excreción de quetiapina en la leche humana, la excreción de quetiapina a dosis terapéuticas parece ser inconsistente. Debido a la falta de datos 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).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

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

Las incidencias de las RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina, se tabulan a continuación (tabla 1)

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

según el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS Grupo de Trabajo III; 1995).

Tabla 1.- RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina

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

Sistema de clasificación de órganos	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raros**	**Muy raros**	**Frecuencia no conocida**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Disminución de la hemoglobina [22]	Leucopenia [1,28], disminución del recuento de neutrófilos, aumento de eosinófilos [27]	Neutropenia [1] Trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas [13]	Agranulocitosis[26]		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas de la piel)		Reacción anafiláctica [5]	
Trastornos endocrinos		Hiperprolactinemia [15], disminución de T_4 total [24], disminución de T_4 libre [24], disminución de T_3 total [24], aumento de TSH [24]	Disminución de T_3 libre [24], hipotiroidismo [21]		Secreción inapropiada de la hormona antidiurética	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Elevación de los niveles de triglicéridos séricos [10, 30], Elevación del colesterol total (predominantemente colesterol LDL) [11, 30], Disminución de colesterol HDL [17, 30], aumento de peso [8, 30]	Aumento del apetito, aumento de glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos [6, 30]	Hiponatremia[19], Diabetes Mellitus [1, 5] Exacerbación de diabetes pre-existente	Síndrome metabólico [29]		
Trastornos psiquiátricos		Sueños anormales y pesadillas, ideas de suicidio y comportamientos suicidas [20]		Sonambulismo y reacciones relacionadas como hablar durante el sueño y desórdenes		

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

				alimenticios relacionados con el sueño		
Trastornos del sistema nervioso	Mareo [4, 16], somnolencia [2,16], cefalea, síntomas extrapiramidales [1, 21]	Disartria	Convulsiones [1], síndrome de piernas inquietas, discinesia tardía [1, 5],síncope [4, 16], estado confusional			
Trastornos cardíacos		Taquicardia [4], palpitaciones [23]	Prolongación del QT [1, 12, 18], Bradicardia [32]			Cardiomiopatía y miocardits
Trastornos oculares		Visión borrosa				
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática [4, 16]		Tromboembolismo venoso [1]		Ictus[33]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea [23]	Rinitis			
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca	Estreñimien-to, dispepsia, vómitos [25]	Disfagia [7]	Pancreatitis [1], obstrucción intestinal / íleo		
Trastornos hepatobiliares		Elevación de la alanina-aminotransferasa sérica (ALT) [3], elevación de los niveles de gamma-GT [3]	Elevación de la aspartato-amino transferasa sérica (AST) [3]	Ictericia [5], hepatitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Angioedema [5], síndrome de Stevens-Jonhson [5]	Necrólisis Epidérmica Tóxica, Eritema Multiforme, Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (AGEP), Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), Vasculitis cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del					Rabdomiólisis	

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

tejido conjuntivo						
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria			
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales						Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos [31]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción sexual	Priapismo, galactorrea, hinchazón de las mamas, trastornos menstruales		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Síndrome de retirada (interrupción) [1, 9]	Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, pirexia		Síndrome neuroléptico maligno [1], hipotermia		
Exploraciones complementa-rias				Elevación de creatina-fosfoquinasa en sangre [14]		

(1) Ver sección 4.4.

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

(3) En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde valores normales a >3 x ULN en cualquier momento) en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con quetiapina.

(4) Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa1 adrenérgica, quetiapina puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis (ver sección 4.4).

(5) El cálculo de la frecuencia de estas RAMs se ha realizado solamente a partir de los datos de post-comercialización con la formulación de liberación inmediata de quetiapina.

(6) Glucosa en sangre en ayunas ≥126 mg/dL (≥7,0 mmol/L) o glucosa en sangre sin estar en ayunas ≥200 mg/dL (≥11,1 mmol/L) en al menos una ocasión.

(7) Se observó un aumento de la tasa de disfagia con quetiapina en relación a placebo solamente en los ensayos clínicos en depresión bipolar.

(8) Basado en un aumento >7% del peso corporal desde el valor inicial. Ocurre predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.

(9) Se han observado, más frecuentemente en ensayos clínicos en fase aguda, controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron los síntomas de interrupción, los siguientes síntomas de retirada: insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo, e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente después de una semana de interrupción.

(10)Triglicéridos ≥200 mg/dL (≥2,258 mmol/L) (pacientes ≥18 años de edad) o ≥ 150 mg/dL (≥1,694 mmol/L) (pacientes <18 años de edad) en al menos una ocasión.

(11)Colesterol ≥240 mg/dL (≥6,2064 mmol/L) (pacientes ≥18 años de edad) o ≥200 mg/dL (≥5,172 mmol/L) (pacientes <18 años de edad) en al menos una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol LDL de ≥30 mg/dL (≥0,769 mmol/L). El cambio medio en los pacientes que tuvieron este aumento fue de 41,7 mg/dL (≥1,07 mmol/L).

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

(12)Ver el texto más abajo.

(13)Plaquetas ≤100 x 10^9/L en al menos una ocasión.

(14)Basado en los acontecimientos adversos de los ensayos clínicos las notificaciones de aumento de creatina-fosfocinasa en sangre no se asociaron con el síndrome neuroléptico maligno.

(15)Niveles de prolactina (pacientes >18 años de edad): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) en varones; >30µg/L (>1304,34 pmol/L) en mujeres en cualquier momento.

(16)Podría dar lugar a caídas.

(17)Colesterol HDL: <40 mg/dL (1,025 mmol/L) en varones; <50 mg/dL (1,282 mmol/L) en mujeres en cualquier momento.

(18)Incidencia de pacientes que presentan un cambio del QTc de <450 mseg a ≥450 mseg con un aumento de ≥30 mseg. En los ensayos con quetiapina, controlados con placebo, el cambio medio y la incidencia de pacientes que presentan un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.

(19)Cambio de >132 mmol/L a ≤132 mmol/L en al menos una ocasión.

(20)Se han notificado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con quetiapina o poco después de la interrupción del tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.1).

(21)Ver sección 5.1

(22)Se produjo una disminución de hemoglobina a ≤13 g/dL (8,07 mmol/L) en varones, a ≤12 g/dL (7,45 mmol/L) en mujeres, al menos en una ocasión, en el 11% de los pacientes con quetiapina en todos los ensayos incluidos los períodos de extensión abiertos. Para estos pacientes, la disminución máxima media de hemoglobina en cualquier momento fue de –1,50 g/dL.

(23)Estos casos normalmente se produjeron en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.

(24)Basados en cambios de valores normales basales a valores clínicos potencialmente importantes en cualquier momento post-basal en todos los estudios. Cambios en T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como <0,8 x LLN (pmol/L) y cambios en la TSH es >5 mUI/L en cualquier momento.

(25)Basados en el aumento de la frecuencia de vómitos en pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad).

(26)Basados en cambios en neutrófilos están definidos como ≥ 1,5 x 10^9/L al inicio a <0,5 x 10^9/L en cualquier momento durante el tratamiento y basados en pacientes con neutropenia severa (<0,5 x 10^9/L) e infección durante los ensayos clínicos con quetiapina (ver sección 4.4).

(27)Basados en cambios de valores basales normales a valores clínicos potencialmente importantes en cualquier momento post-basal en todos los estudios. Los cambios en los eosinófilos se definen como >1 x 10^9 células/L en cualquier momento.

(28)Basados en cambios de valores basales normales a valores clínicos potencialmente importantes en cualquier momento post-basal en todos los estudios. Los cambios en los glóbulos blancos se definen como ≤3 x 10^9 células/L en cualquier momento.

(29)Basado en los informes de efectos adversos del síndrome metabólico de todos los ensayos clínicos con quetiapina.

(30)En algunos pacientes, se observó en estudios clínico, empeoramiento de más de uno de los factores metabólicos de peso, glucemia y lípidos (ver sección 4.4).

(31)Ver sección 4.6.

(32)Puede ocurrir al inicio del tratamiento y estar asociado con hipotensión y/o síncope. La frecuencia está basada en la notificación de reacciones adversas de bradicardia y efectos adversos relacionados relacionados con quetiapina en todos los ensayos clínicos.

(33)Basado en un estudio epidemiológico retrospectivo no aleatorizado.

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

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés), incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y

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

erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), relacionada con el tratamiento con quetiapina.

Población pediátrica

Las mismas reacciones adversas descritas anteriormente para adultos se deben considerar 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.- Reacciones Adversas en niós y adolescentes asociadas al tratamiento con quetiapina que ocurren en mayor frecuencia que en adultos, o no identificadas en población adulta.

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10).

Sistema de clasificación de órganos	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**
Trastornos endocrinos	Elevaciones de prolactina [1]	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento del apetito	
Trastornos del sistema nervioso	Síntomas extrapiramidales [3, 4]	Síncope
Trastornos vasculares	Aumentos de presión sanguínea [2]	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Irritabibilidad [3]

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 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

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

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

En general, los signos y síntomas notificados fueron resultado de una exacerbación de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia, hipotensión y efectos anticolinérgicos.

La sobredosis puede dar lugar a una prolongación del QT, convulsiones, estado epiléptico, rabdomiólisis, depresión respiratoria, retención urinaria, confusión, delirio y/o agitación, coma y muerte.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave preexistente podrían presentar un mayor riesgo de efectos de sobredosis (ver sección 4.4, hipotensión ortostática).

Manejo de la sobredosis

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

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

Ya que no se ha investigado la prevención de la absorción en la sobredosis, se deberá considerar el lavado gástrico en intoxicaciones graves y si es posible, realizarlo en menos de una hora de la ingestión. Se debe considerar la administración de carbón activado.

En casos de sobredosis de quetiapina, se debe tratar la hipotensión refractaria con las medidas apropiadas, tales como fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos. Se debe evitar la epinefrina y dopamina, ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión debido al bloqueo alfa inducido por quetiapina.

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

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 rutinario puede no ser efectivo en la eliminación del bezoar debido a la consistencia pegajosa tipo goma de la masa.

La eliminación endoscópica del fármaco-bezoar se ha realizado con éxito en algunos casos.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito plasmático humano activo, norquetiapina, interaccionan con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Quetiapina y norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT2) y por los D1 y D2 de dopamina. Se cree que esta combinación de antagonismo de receptores con una mayor selectividad relativa para los receptores 5HT2 que para los D2 contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y a la baja incidencia de reacciones adversas extrapiramidales (SEP) de quetiapina en comparación con los antipsicóticos típicos. Quetiapina y norquetiapina no tienen una afinidad apreciable a los receptores de benzodiacepinas, pero sí una alta afinidad a los receptores histaminérgicos y α_1 adrenérgicos y afinidad moderada a receptores α_2 adrenérgicos. Quetiapina también tiene afinidad baja o nula por los receptores muscarínicos, mientras que norquetiapina tiene afinidad de moderada a alta a varios receptores muscarínicos, lo cual podría explicar los efectos anticolinérgicos (muscarínicos). La inhibición del NET y la acción agonista parcial de norquetiapina en los receptores 5HT1A puede contribuir a la eficacia terapéutica de quetiapina 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 D2.

En las pruebas preclínicas predictivas de SEP, quetiapina es diferente de los antipsicóticos típicos y posee un perfil atípico. Quetiapina no produce supersensibilidad al receptor 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

Esquizofrenia

La eficacia de quetiapina 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 liberación inmediata a quetiapina liberación prolongada, en pacientes ambulatorios con esquizofrenia clínicamente estables.

En el ensayo controlado con placebo, la variable de evaluación primaria fue el cambio en la puntuación total de la PANSS desde el valor basal hasta la valoración final. Se asociaron 400 mg/día, 600 mg/día y 800 mg/día de quetiapina 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 interrumpieron 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

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

mantuvo la eficacia cuando se cambiaron a una dosis diaria equivalente de quetiapina 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 liberación prolongada, durante 16 semanas, quetiapina de liberación prolongada, fue más eficaz que placebo en la prevención de recaídas. Los riesgos estimados de recaídas tras tratamientos de 6 meses fueron del 14,3%, para el grupo de tratamiento con quetiapina 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 liberación prolongada (mediana 7 meses). En particular, con el tratamiento a largo plazo con quetiapina 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 liberación prolongada, de forma significativa frente a placebo en un estudio adicional de 3 semanas. Quetiapina liberación prolongada fue dosificado 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 liberación prolongada, mostraron una eficacia superior a placebo en la reducción de la puntuación total de la MADRS.

En 4 ensayos clínicos adicionales con quetiapina, con una duración de 8 semanas en pacientes con episodios depresivos de moderados a graves en el trastorno bipolar I o bipolar II, quetiapina liberación inmediata 300 mg y 600 mg fue significativamente superior 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 liberación inmediata y los que recibieron la dosis de 600 mg.

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

En dos estudios de prevención de recurrencia que evaluaron quetiapina en combinación con estabilizadores del estado de ánimo, en pacientes con episodios maníacos, depresivos o 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 6 semanas, de litio y quetiapina comprimidos de liberación prolongada, frente a placebo y quetiapina comprimidos de liberación prolongada, en pacientes adultos con manía aguda, la diferencia en la media de la escala YMRS (Young Mania Rating Scale) significó una mejoría de 2,8 puntos entre el grupo del litio y el grupo placebo, y la diferencia en el porcentaje de respondedores (definido como el 50% de mejoría desde la línea basal en la escala YMRS) fue del 11% (79% en el grupo del litio frente al 68% en el grupo placebo).

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

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

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, bupropión, 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 comprimidos 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 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%.

<u>Seguridad clínica</u>

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

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

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 ≥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 6 semanas, de litio y quetiapina liberación prolongada frente a placebo y quetiapina liberación prolongada en pacientes adultos con manía aguda indicó que la combinación de quetiapina liberación prolongada con litio da lugar a más efectos adversos (63% frente a 48% en quetiapina comprimidos de liberación prolongada, en combinación con 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 temblor, 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 comprimidos de liberación prolongada con litio (12,7%) comparado con el grupo de quetiapina comprimidos de liberación prolongada con placebo (5,5%). Además, un porcentaje superior de pacientes tratados en el grupo de litio (8,0%) tuvieron un aumento de peso (≥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 x 10^9/L, la incidencia de tener al menos un cambio en el recuento de neutrófilos a <1,5 x 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 x 10^9/L fue la misma (0,2%) en pacientes tratados con quetiapina que en pacientes tratados con placebo. En todos los ensayos clínicos (controlados con placebo, abiertos, con comparador activo) en pacientes con un recuento basal

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

de neutrófilos ≥1,5 x 10^9/L, la incidencia de tener al menos un cambio en el recuento de neutrófilos a <1,5 x 10^9/L fue de un 2,9% y a <0,5 x 10^9/L fue de un 0,21% en pacientes tratados con quetiapina.

El tratamiento con quetiapina se asoció a descensos, relacionados con la dosis, de los niveles de hormonas tiroideas. La incidencia de cambios en TSH fue del 3,2% para quetiapina frente al 2,7% para placebo. La incidencia de cambios recíprocos, potencialmente significativos desde el punto de vista clínico, de ambas T3 o T4 y TSH fue rara en estos ensayos, y los cambios observados en los niveles de hormonas tiroideas no se asociaron a hipotiroidismo clínicamente sintomático.
La reducción en T_4 total y libre fue máxima en el plazo de las primeras 6 semanas del tratamiento con quetiapina, sin que se produjera una reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En aproximadamente 2/3 de todos los casos, el cese del tratamiento con quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre T_4 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 ajustada 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 ≥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 estudio controlado con placebo, en monoterapia a corto plazo, con quetiapina en niños y adolescentes (10-17 años de edad) con depresión bipolar, la eficacia no fue demostrada.

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

Seguridad clínica

En los ensayos pediátricos a corto plazo con quetiapina descritos arriba, las tasas de SEP en el brazo activo frente a placebo fueron del 12,9% frente al 5,3% en el ensayo de esquizofrenia, del 3,6% frente al

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

1,1% en el ensayo de manía bipolar, y del 1,1% frente al 0% en el ensayo de depresión bipolar. Las tasas de ganancia de peso ≥7% del peso corporal inicial en el brazo activo frente a placebo fueron del 17% frente al 2,5% en los ensayos de esquizofrenia y manía bipolar, y del 13,7% frente al 6,8% en el ensayo de depresión bipolar. Las tasas de acontecimientos relacionados con el suicidio en el brazo activo frente a placebo fueron del 1,4% frente al 1,3% en el ensayo de esquizofrenia, del 1,0% frente al 0% en el ensayo de manía bipolar, y del 1,1% frente al 0% en el ensayo de depresión bipolar. Durante una fase de seguimiento post-tratamiento extendida del ensayo de depresión bipolar, hubo dos acontecimientos relacionados con el suicidio en dos pacientes; uno de esos pacientes estaba tratado con quetiapina en el momento del acontecimiento.

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 aumento del apetito, síntomas extrapiramidales y elevaciones de la prolactina sérica se notificaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes que en pacientes adultos (ver secciones 4.4 y4.8).

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Quetiapina se absorbe bien tras la administración oral. Quetiapina liberación prolongada alcanza concentraciones plasmáticas máximas de quetiapina y de norquetiapina aproximadamente 6 horas después de su administración (Tmáx). 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 liberación prolongada, administrado una vez al día con la misma dosis diaria total de fumarato de quetiapina 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 (Cmáx) es un 13% inferior en el estado de equilibrio. Cuando se compara quetiapina 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 Cmáx y en el AUC de quetiapina 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 Cmáx ni en el AUC de quetiapina.

Se recomienda que quetiapina liberación prolongada, se tome una vez al día sin alimentos.

Distribución

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

Biotransformación

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

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^2), 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

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

niños y adolescentes (10-17 años de edad) fueron en general similares a los de los adultos, aunque la $C_{máx}$ en los niños estuvo en el extremo superior del rango observado en los adultos. El AUC y la $C_{máx}$ 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 comprimidos de liberación prolongada, en niños y adolescentes.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

En ratas, se ha observado deposición de pigmento en la glándula 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
Hipromelosa
Celulosa microcristalina
Citrato de sodio anhidro
Estearato de magnesio

Recubrimiento
Dióxido de titanio (E-171)
Hipromelosa
Macrogol
Polisorbato 80

6.2. Incompatibilidades

No procede.

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

6.3. Periodo de validez

Blíster de aluminio
3años.

Frasco de HDPE
2 años.

Después de la primera apertura del frasco de HDPE, el producto debe utilizarse en 60 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PVDC-Aluminio en envases de 10, 20, 30, 30×1 (dosis unitaria con blíster perforado), 50, 56 (envase calendario), 60, 60×1 (dosis unitaria con blíster perforado), 90 o 100 comprimidos de liberación prolongada.

Frascos de HPDE con tapón de rosca de polipropileno que contienen 60 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Cinfa, S.A.
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81.154

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

Agosto 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2022

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