

## 1.- NOMBRE DEL MEDICAMENTO

quetiapina cinsa 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
quetiapina cinsa 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
quetiapina cinsa 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
quetiapina cinsa 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG

## 2.- COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

quetiapina cinsa 25 mg contiene 25 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 4,73 mg de lactosa monohidrato por comprimido

quetiapina cinsa 100 mg contiene 100 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 18,98 mg de lactosa monohidrato por comprimido

quetiapina cinsa 200 mg contiene 200 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 38,02 mg de lactosa monohidrato por comprimido

quetiapina cinsa 300 mg contiene 300 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina)  
Excipiente: 57,04 mg de lactosa monohidrato por comprimido

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3.- FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

**quetiapina 25 mg comprimidos recubiertos con película** son comprimidos cilíndricos, biconvexos, recubiertos y de color rojizo.

**quetiapina 100 mg comprimidos recubiertos con película** son comprimidos cilíndricos, biconvexos, recubiertos y de color amarillo.

**quetiapina cinsa 200 mg y quetiapina cinsa 300 mg comprimidos recubiertos con película** son comprimidos oblongos, biconvexos, recubiertos y de color blanco.

## 4.- DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

quetiapina cinsa está indicado para el tratamiento de:

- Esquizofrenia,
- tratamiento del trastorno bipolar:
  - tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves en el trastorno bipolar
  - tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar
  - prevención de la recurrencia en pacientes con trastorno bipolar, en pacientes cuyo episodio maníaco o depresivo ha respondido al tratamiento con quetiapina.

### 4.2. Posología y forma de administración

quetiapina cinsa puede ser administrado con o sin alimentos.

**Adultos:**

**Para el tratamiento de la esquizofrenia**

Para el tratamiento de la esquizofrenia, quetiapina cifra debe ser administrada dos veces al día. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). A partir del cuarto día, la dosis se titulará a la dosis efectiva usual de 300 a 450 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de 150 a 750 mg/día.

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

Para el tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar, quetiapina cifra debe ser administrado dos veces al día. La dosis diaria total para los cuatro primeros días de tratamiento es 100 mg (Día 1), 200 mg (Día 2), 300 mg (Día 3) y 400 mg (Día 4). Los ajustes posológicos posteriores hasta 800 mg/día en el Día 6 deben realizarse mediante incrementos no superiores a 200 mg/día. La dosis puede ajustarse dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente dentro del rango de 200 a 800 mg/día. La dosis efectiva usual está en el rango de 400 a 800 mg/día.

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

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

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

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

**Ancianos:**

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

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

**Niños y adolescentes:**

quetiapina cifra 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.

**Alteración renal:**

No se requiere ajuste posológico en pacientes con alteración renal.

#### **Alteración hepática:**

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

#### **4.3. Contraindicaciones**

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

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

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### **Niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad):**

quetiapina cinsa no está recomendado 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 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 y síntomas extrapiramidales) 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 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 y manía bipolar (ver sección 4.8.).

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

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

En estudios clínicos 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 menores de 25 años de edad que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente).

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.

##### **Somnolencia:**

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación (ver Sección 4.8.). En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad leve a moderada. Los pacientes con depresión bipolar 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.

**Cardiovascular:**

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

**Convulsiones:**

En ensayos clínicos controlados, no existió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina cinfa o con placebo. Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones (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 por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar. (Ver sección 4.8.).

**Discinesia tardía:**

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

**Síndrome neuroléptico maligno:**

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento con antipsicóticos, incluyendo quetiapina cinfa (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 interrumpirá la terapia con quetiapina cinfa y se administrará el tratamiento médico apropiado.

**Neutropenia grave:**

En los ensayos clínicos con quetiapina se ha notificado de forma poco frecuente 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 cinfa. No hubo una relación evidente con la dosis. Durante la experiencia de post-comercialización, tras la suspensión del tratamiento con quetiapina cinfa, se ha observado la resolución de la leucopenia y/o neutropenia. Los posibles factores de riesgo para la neutropenia incluyen un recuento bajo preexistente de glóbulos blancos (RGB) y antecedentes de neutropenia inducida por medicamentos. 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.).

**Interacciones:**

Ver también sección 4.5.

El empleo concomitante de quetiapina cínfa 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 cínfa. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticos, el tratamiento con quetiapina cínfa se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina cínfa 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 inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

**Hiperglucemia:**

Se ha notificado hiperglucemia o exacerbación de la diabetes preexistente durante el tratamiento con quetiapina. Es aconsejable una monitorización clínica apropiada en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus (ver también sección 4.8.).

**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.

**Riesgo metabólico:**

Dados los cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos observados en los estudios clínicos, podría haber un posible empeoramiento del perfil de riesgo metabólico en algunos pacientes, lo que debe ser controlado de una forma clínicamente apropiada (ver también sección 4.8.).

**Prolongación de QT:**

En los ensayos clínicos y cuando se emplea de acuerdo a la información incluida en la Ficha Técnica, quetiapina no se asoció a un aumento persistente en los intervalos absolutos de QT. En la post-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 en pacientes con enfermedad cardiovascular o 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 ancianos, en pacientes con síndrome congénito de QT largo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia (ver sección 4.5.).

**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 ancianos con psicosis relacionada con demencia:**

quetiapina cínfa no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos 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 cínfa debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de fármacos antipsicóticos atípicos, se ha notificado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. Sin embargo, en dos estudios con quetiapina controlados con placebo de 10 semanas de duración en la misma población de pacientes (n=710; edad media: 83 años; intervalo: 56-99 años) la incidencia de mortalidad en pacientes tratados con quetiapina fue del 5,5% frente al 3,2% en el grupo de placebo. Los pacientes de estos ensayos fallecieron debido a diferentes causas acordes con las expectativas para esta población. Estos datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y el fallecimiento de pacientes ancianos con demencia.

**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.

**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 cinsa y llevar a cabo las medidas preventivas.

**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.

***Excipientes de declaración obligatoria***

Los comprimidos de quetiapina cinsa contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

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

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 de 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 de 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 cinsa. La co-administración de quetiapina cinsa 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 cinsa se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina cinsa superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio) (ver también sección 4.4.).

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

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina cinsa 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 de litio no se alteró con la co-administración de quetiapina cinsa.

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

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

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

#### **4.6. Embarazo y lactancia**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de quetiapina durante el embarazo humano. Hasta la fecha, no existen indicaciones de peligrosidad en pruebas en animales, aunque no han sido examinados los posibles efectos sobre los ojos del feto. Por tanto, quetiapina cinsa solamente se utilizará durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales. Se desconoce el grado en el que quetiapina se excreta en la leche humana. En consecuencia, se deberá aconsejar a las mujeres que se encuentran en periodo de lactancia que eviten dicha lactancia durante el tratamiento con quetiapina cinsa.

Los recién nacidos que han estado expuestos a medicamentos antipsicóticos (incluido quetiapina) durante el tercer trimestre de embarazo pueden presentar reacciones adversas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en severidad y duración después del parto, por lo que se aconseja un cuidadoso control. Se han notificado casos de agitación, hipertonia, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos alimenticios.

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

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

#### **4.8. Reacciones adversas**

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

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

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

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) y muy raros ( $< 1/10.000$ ).

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Frecuentes:	Leucopenia <sup>1</sup>
Poco frecuentes:	Eosinofilia, trombocitopenia
Frecuencia desconocida:	Neutropenia <sup>1</sup>
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Poco frecuentes:	Hipersensibilidad
Muy raros:	Reacción anafiláctica <sup>6</sup>
<i>Trastornos endocrinos</i>	
Frecuentes:	Hiperprolactinemia <sup>16</sup>
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
Frecuentes:	Aumento del apetito
Muy raros:	Diabetes Mellitus <sup>1,5,6</sup>
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes:	Sueños anormales y pesadillas
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes:	Mareo <sup>4,17</sup>
Frecuentes:	somnolencia <sup>2,17</sup> , Cefalea, Síncope <sup>4,17</sup> , Síntomas extrapiramidales <sup>1,13</sup> , disartria
Poco frecuentes:	Convulsión <sup>1</sup> , síndrome de las piernas inquietas, discinesia tardía <sup>1,6</sup>
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Frecuentes:	Taquicardia <sup>4</sup>
<i>Trastornos oculares</i>	
Frecuentes:	Visión borrosa
<i>Trastornos vasculares</i>	
Frecuentes:	Hipotensión ortostática <sup>4,17</sup>
Desconocida:	Tromboembolismo venoso incluyendo embolia pulmonar casos de trombosis venosa profunda
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Frecuentes:	Rinitis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes:	Sequedad de boca
Frecuentes:	Estreñimiento, dispepsia
Poco frecuentes:	Disfagia <sup>8</sup>
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Raros:	Ictericia <sup>6</sup>
Muy raros:	Hepatitis <sup>6</sup>
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Muy raros:	Angioedema <sup>6</sup> , síndrome de Stevens-Johnson <sup>6</sup>
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	
Raros:	Priapismo, galactorrea
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar</i>	

<i>de administración</i>	
Muy frecuentes:	Síntomas de retirada (discontinuación) <sup>1,10</sup>
Frecuentes:	Astenia leve, edema periférico, irritabilidad
Raros:	Síndrome neuroléptico maligno <sup>1</sup>
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Muy frecuentes:	Elevación de los niveles de triglicéridos séricos <sup>11</sup> , Elevación del colesterol total (predominantemente colesterol LDL) <sup>12</sup> Disminución de colesterol HDL <sup>18</sup> , , aumento de peso <sup>9</sup>
Frecuentes:	Elevación de las transaminasas séricas (ALT, AST) <sup>3</sup> , disminución del recuento de neutrófilos, aumento de glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos <sup>7</sup>
Poco frecuentes:	Elevación de los niveles de gamma-GT <sup>3</sup> , disminución del recuento de plaquetas <sup>14</sup> , prolongación del QT <sup>1,13,19</sup>
Raros:	Elevación de creatina-fosfoquinasa en sangre <sup>15</sup> , tromboembolismo venoso <sup>1</sup>
<i>Embarazo, puerperio y condiciones perinatales</i>	
Frecuencia desconocida	síndrome de abstinencia neonatal (ver sección 4.6)

1. Ver Sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.
2. Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de quetiapina.
3. En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con 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. Muy raramente, se han notificado casos de exacerbación de la diabetes preexistente.
6. El cálculo de la frecuencia de estas RAs se ha realizado solamente a partir de los datos de post-comercialización.
7. Glucosa en sangre en ayunas  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7,0$  mmol/L) o glucosa en sangre sin estar en ayunas  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) en al menos una ocasión.
8. Se observó un aumento de la tasa de disfgia con quetiapina en relación a placebo solamente en los ensayos clínicos en depresión bipolar.
9. Basado en un aumento  $>7\%$  del peso corporal desde el valor inicial. Se produce predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.
10. 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.
11. Triglicéridos  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 2,258$  mmol/L) (pacientes  $\geq 18$  años de edad) o  $\geq 150$  mg/dL ( $\geq 1,694$  mmol/L) (pacientes  $< 18$  años de edad) en al menos una ocasión.
12. Colesterol  $\geq 240$  mg/dL ( $\geq 6,2064$  mmol/L) (pacientes  $\geq 18$  años de edad) o  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 5,172$  mmol/L) (pacientes  $< 18$  años de edad) en al menos una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol LDL de  $\geq 30$  mg/dL ( $\geq 0,769$  mmol/L). El cambio medio en los pacientes que tuvieron este aumento fue de 41,7 mg/dL ( $\geq 1,07$  mmol/L).
13. Véase el texto más abajo.
14. Plaquetas  $\leq 100 \times 10^9/L$  en al menos una ocasión.
15. 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.
16. 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.
17. Podría dar lugar a caídas.
18. Colesterol HDL:  $< 40$  mg/dL (1,025 mmol/L) en varones;  $< 50$  mg/dL (1,282 mmol/L) en mujeres en cualquier momento.
19. Incidencia de pacientes que presentan un cambio del QTc de  $< 450$  msec a  $\geq 450$  msec con un aumento de  $\geq 30$  msec. 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.

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.

En los ensayos clínicos controlados con placebo, a corto plazo, 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). En los ensayos clínicos 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, aunque la incidencia de los acontecimientos adversos individuales (por ejemplo, acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, discinesia, distonía, inquietud, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotora y rigidez muscular) fue generalmente baja y no superó el 4% en ningún grupo de tratamiento.

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

#### **Niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad)**

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, <1/10), poco frecuentes (>1/1.000, <1/100), raros (>1/10.000, <1/1.000) y muy raros (<1/10.000).

---

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

Muy frecuentes: Aumento del apetito

---

#### *Exploraciones complementarias*

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

---

#### *Trastornos del sistema nervioso*

Muy frecuentes: Síntomas extrapiramidales<sup>3</sup>

---

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

Frecuentes: Irritabilidad<sup>4</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 mm Hg para la presión arterial sistólica o >10 mm Hg para la diastólica en cualquier momento en dos ensayos, controlados con placebo, en fase aguda (3-6 semanas) en niños y adolescentes.

3. Ver 5.1.

4. 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.

#### **4.9. Sobredosis**

Se ha notificado un desenlace mortal en ensayos clínicos tras una sobredosis aguda de 13,6 gramos y en la post-comercialización con dosis tan bajas como 6 gramos de quetiapina cinfa solo. Sin embargo, también se ha notificado supervivencia tras sobredosis agudas de hasta 30 gramos. En la experiencia post-comercialización, se han producido notificaciones muy raras de sobredosis sólo con quetiapina cinfa que causaron fallecimiento o coma, o prolongación de QT.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave pre-existente podrían presentar un mayor riesgo de efectos de sobredosis. (Ver sección 4.4.: Cardiovascular).

En general, los signos y síntomas notificados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del medicamento, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión.

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

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

### **5.- PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos

Código ATC: N05A H04

##### **Mecanismo de acción:**

quetiapina es un agente antipsicótico atípico. 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 (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 efectos secundarios extrapiramidales (SEP) de quetiapina cinfa 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  $\alpha$ <sub>1</sub> adrenérgicos e histaminérgicos, con una afinidad más baja por los receptores  $\alpha$ <sub>2</sub> adrenérgicos y 5HT<sub>1A</sub> de la serotonina. quetiapina no posee una afinidad apreciable por los receptores muscarin-colinérgicos o benzodiazepínicos.

##### **Efectos farmacodinámicos:**

quetiapina es activa en los tests de actividad antipsicótica, tales como evitación condicionada. También bloquea la acción de los agonistas de dopamina, determinada ya sea mediante el comportamiento o electrofisiológicamente, y eleva las concentraciones del metabolito de dopamina, un índice neuroquímico de bloqueo del receptor D<sub>2</sub>.

En los tests pre-clínicos predictivos 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 nigrostriatales que contienen dopamina. quetiapina muestra una carga distónica mínima en los monos *Cebus* sensibilizados a haloperidol o no tratados con el fármaco tras la administración aguda y crónica. (Ver Sección 4.8.).

#### **Eficacia clínica:**

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

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

En estudios controlados con placebo en pacientes ancianos con psicosis relacionada con 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 el tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves, quetiapina demostró una eficacia superior a placebo en la reducción de los síntomas maníacos a las 3 y 12 semanas en dos ensayos en monoterapia. No existen datos procedentes de estudios a largo plazo para demostrar la efectividad de quetiapina en la prevención de posteriores episodios maníacos o depresivos. Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos 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.

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

En 4 ensayos clínicos con una duración de 8 semanas en pacientes con episodios depresivos 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 cinfa liberación inmediata 300 ó 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 cínfa en combinación con estabilizadores del estado de ánimo, en pacientes con episodios maníacos, depresivos o de estados de ánimo mixtos, la combinación con quetiapina cínfa 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 a largo plazo (hasta 2 años de tratamiento) que evaluó la prevención de la recurrencia en pacientes con episodios del estado de ánimo maníacos, depresivos o mixtos, quetiapina fue superior a placebo en el aumento del tiempo hasta la recurrencia de cualquier acontecimiento del estado de ánimo (maníaco, mixto o depresivo), en pacientes con trastorno bipolar I. El número de pacientes con un acontecimiento del estado de ánimo fue de 91 (22,5%) en el grupo de quetiapina, 208 (51,5%) en el grupo de placebo y 95 (26,1%) en el grupo de tratamiento con litio, respectivamente. En los pacientes que respondieron a quetiapina, cuando se compara el tratamiento continuado con quetiapina con el cambio de tratamiento a litio, los resultados indicaron que un cambio al tratamiento con litio no parece estar asociado con un aumento del tiempo hasta la recurrencia de un acontecimiento del estado de ánimo.

Los ensayos clínicos han demostrado que quetiapina es efectivo en esquizofrenia y manía cuando se administra dos veces al día, aunque quetiapina posee una vida media farmacocinética de aproximadamente 7 horas; además, esto está avalado por los datos de un estudio de tomografía de emisión de positrones (PET), en el cual se identificó que, para quetiapina, la ocupación del receptor 5HT<sub>2</sub> y D<sub>2</sub> se mantiene durante un periodo de hasta 12 horas. No se han evaluado la seguridad y eficacia de dosis superiores a 800 mg/día.

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

En ensayos 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 recuento de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/L$ , fue de un 1,72% en pacientes tratados con quetiapina en comparación con un 0,73% en pacientes tratados con placebo. En todos los ensayos clínicos (controlados con placebo, abiertos, con comparador activo; pacientes con un recuento basal de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ), la incidencia de tener al menos un recuento de neutrófilos  $< 0,5 \times 10^9/L$  fue de un 0,21% en pacientes tratados con quetiapina y del 0% en pacientes tratados con placebo y la incidencia de  $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$  fue de un 0,75% en pacientes tratados con quetiapina y de un 0,11% en pacientes tratados con placebo.

### **Niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad)**

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 fueron superiores 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.

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

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.).

### **Síntomas extrapiramidales**

En un ensayo, controlado con placebo, en monoterapia a corto plazo, en pacientes adolescentes (13-17 años de edad) con esquizofrenia, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 12,9% para quetiapina y del 5,3% para placebo, aunque la incidencia de los acontecimientos adversos individuales (por ejemplo, acatisia, temblor, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, inquietud, hiperactividad psicomotora, rigidez muscular, discinesia) no superó el 4,1% en ningún grupo de tratamiento. En un ensayo, controlado con placebo, en monoterapia a corto plazo, en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) con manía bipolar, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 3,6% para quetiapina y del 1,1% para placebo. En un estudio abierto a largo plazo en esquizofrenia y manía bipolar, la incidencia global de SEP emergentes del tratamiento fue del 10%.

### **Aumento de Peso**

En los ensayos clínicos a corto plazo en pacientes pediátricos (10-17 años de edad), el 17% de los pacientes tratados con quetiapina y el 2,5% de los pacientes tratados con placebo tuvieron un aumento del  $\geq 7\%$  de su peso corporal. 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.

### **Suicidio/Pensamientos de suicidio o Empeoramiento clínico**

En los ensayos clínicos, controlados con placebo, a corto plazo en pacientes pediátricos con esquizofrenia, la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio fue del 1,4% (2/147) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo, en pacientes  $< 18$  años de edad. En los ensayos a corto plazo, controlados con placebo, en pacientes pediátricos con manía bipolar, la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio fue del 1,0% (2/193) para quetiapina y del 0% (0/90) para placebo en pacientes  $< 18$  años de edad.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

quetiapina, administrada oralmente, es adecuadamente absorbida y se metaboliza extensamente. La biodisponibilidad de quetiapina no está significativamente afectada por la administración de alimentos. quetiapina se une en un 83% aproximadamente a las proteínas plasmáticas. Las concentraciones molares máximas en estado de equilibrio del metabolito activo norquetiapina son el 35% de las observadas para quetiapina. Las vidas medias de eliminación de quetiapina y norquetiapina son de aproximadamente 7 y 12 horas, respectivamente.

La farmacocinética de quetiapina y de norquetiapina es lineal en el rango posológico aprobado. La cinética de quetiapina no difiere entre varones y mujeres.

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

El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en aproximadamente un 25% en sujetos con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), pero los valores individuales de aclaramiento se encuentran dentro del rango para sujetos normales. 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%.

quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, representando el compuesto original menos del 5% del material relacionado con el fármaco sin alterar en orina o heces tras la administración de quetiapina radiomarcada. Aproximadamente el 73% de la radiactividad se excreta en orina y el 21% en heces. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se reduce en aproximadamente un 25% en personas con alteración hepática conocida (cirrosis alcohólica estable). Ya que quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, se esperan niveles plasmáticos elevados en la población con alteración hepática, pudiéndose requerir un ajuste posológico en estos pacientes (ver sección 4.2.). Las investigaciones “in vitro” establecieron que CYP3A4 es el enzima principal responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. Norquetiapina se forma y elimina principalmente a través de CYP3A4.

Se detectó 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. Se observa la inhibición in vitro de CYP sólo 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 fármacos dé como resultado una inhibición clínicamente significativa del metabolismo de otro fármaco mediado por el citocromo P450. A partir de los estudios en animales, parece que quetiapina puede inducir enzimas citocromos P450. Sin embargo, en un estudio específico de interacción en pacientes psicóticos, no se observó aumento en la actividad del citocromo P450 tras la administración de quetiapina.

### **Niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad)**

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.

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

No hubo evidencia de genotoxicidad en una serie de estudios de genotoxicidad “in vitro” e “in vivo”. En animales de laboratorio a un nivel de exposición clínicamente relevante, se observaron las siguientes desviaciones, las cuales no se han confirmado aún en la investigación clínica a largo plazo: En ratas, se ha observado deposición de pigmento en la glándula tiroides; en monos *Cynomolgus*, se han observado hipertrofia de las células foliculares del tiroides, un descenso en los niveles T3 plasmáticos, disminución de la concentración de hemoglobina y un descenso en el recuento de glóbulos rojos y blancos y en perros, opacidad de los cristalinos y cataratas. Teniendo en cuenta estos hallazgos, los beneficios del tratamiento con quetiapina necesitan ser sopesados frente a los riesgos de seguridad para el paciente.

## **6.- DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### **Núcleo**

Povidona

Fosfato dicálcico anhidro

Celulosa microcristalina + sílice coloidal anhidra

Carboximetilalmidón de sodio

Lactosa monohidrato

#### **Recubrimiento:**

Lactosa monohidrato.

Hipromelosa +dióxido de titanio.

Macrogol 4000.

Oxido de hierro rojo (E-172) (sólo **quetiapina cinfa 25 mg**).

Oxido de hierro amarillo (E-172) (sólo **quetiapina cinfa 25 y 100 mg**).

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Período de validez**

3 años.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blisters de PVC-PVDC blanco/ aluminio.

Cada envase de **quetiapina cinfa 25 mg** contiene 6 y 250 comprimidos

Cada envase de **quetiapina cinfa 100 mg** contiene 60 y 250 comprimidos

Cada envase de **quetiapina cinfa 200 mg** contiene 60 y 250 comprimidos

Cada envase de **quetiapina cinfa 300 mg** contiene 60 y 250 comprimidos

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

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

LABORATORIOS CINFA, S.A.  
Olaz-Chipi, 10 – Polígono Areta  
31620 Huarte-Pamplona (Navarra)

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

quetiapina cinfa 25 mg comprimidos recubiertos con película N° Registro: 72881  
quetiapina cinfa 100 mg comprimidos recubiertos con película N° Registro: 72882  
quetiapina cinfa 200 mg comprimidos recubiertos con película N° Registro: 72883  
quetiapina cinfa 300 mg comprimidos recubiertos con película N° Registro: 72880

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

Octubre de 2010

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

Septiembre de 2012