

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	SEROQUEL XR®-200 (Quetiapina)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto de liberación prolongada
Fortaleza:	200 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres opacos de PVC/PCTFE/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, , país:	ASTRAZANCA UK LIMITED, Luton, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	ASTRAZANCA UK LIMITED, Cheshire, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.
Número de Registro Sanitario:	M-09-065-N05
Fecha de Inscripción:	9 de abril de 2009
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Quetiapina (eq. a 230,26 mg de fumarato de quetiapina)	200,0 mg
Lactosa monohidratada	52,87 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas

Seroquel XR está indicado para:

Tratamiento de la esquizofrenia

Tratamiento del trastorno bipolar:

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

Para el tratamiento de episodios de depresión mayor en el trastorno bipolar

Para la prevención de la recurrencia de episodios maníacos o depresivos en pacientes con trastorno bipolar que anteriormente habían respondido al tratamiento con quetiapina.

Como tratamiento complementario durante episodios depresivos mayores, en pacientes con trastorno depresivo mayor que no han respondido de manera óptima a la monoterapia antidepresiva. El médico debe considerar el perfil de seguridad de Seroquel XR antes de empezar el tratamiento.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes del producto.

Coadministración de inhibidores de la forma 3A4 del citocromo P450, como por ejemplo inhibidores de la proteasa del VIH, antimicóticos de la familia de los azoles, eritromicina, claritromicina y nefazodona.

Precauciones:

Población pediátrica

No se recomienda la quetiapina en niños y adolescentes menores de 18 años porque se carece de datos que respalden su uso en este grupo de edad. Los estudios clínicos de la quetiapina demostraron que, además de su perfil de seguridad conocido en adultos (véase la sección "Reacciones adversas"), algunos acontecimientos adversos fueron más frecuentes en niños y adolescentes que en adultos (aumento del apetito, elevaciones de la concentración sérica de prolactina, vómitos, rinitis y síncope) o podrían tener diferentes implicaciones para niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado anteriormente en adultos (elevaciones de la presión arterial). Cambios en las pruebas de funciones tiroideas han sido observadas en niños y adolescentes.

Por otro lado, no se han investigado durante un periodo superior a 26 semanas las consecuencias a largo plazo del tratamiento con la quetiapina para el crecimiento y la maduración. Se desconocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognoscitivo y conductual.

En los estudios clínicos controlados con placebo que se realizaron en niños y adolescentes, la quetiapina fue asociada con un aumento de la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) frente al placebo en pacientes esquizofrénicos, manía bipolar y depresión bipolar (véase la sección "Reacciones adversas").

Los comprimidos de liberación prolongada de Seroquel XR de 50mg y 200mg contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "exento de sodio".

Los comprimidos de liberación prolongada de Seroquel XR de 300 mg y los comprimidos de liberación prolongada de Seroquel XR de 400 mg contienen 27 mg de sodio por comprimido, lo que equivale al 1,35 % de la ingesta diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio en adultos.

Mal uso y abuso

Se han informado casos de mal uso y abuso. Es posible que se deba tener precaución al recetar quetiapina a pacientes con antecedentes de alcoholismo y drogadicción.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Dado que Seroquel XR tiene múltiples indicaciones, debe tomarse en cuenta su perfil de seguridad al establecer el diagnóstico y definir la dosis en cada paciente.

No se han evaluado la eficacia y la seguridad a largo plazo de Seroquel XR para el tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor; sin embargo, se dispone de información a largo plazo sobre la eficacia y la seguridad de la monoterapia en adultos (véase la sección "Propiedades farmacodinámicas").

Suicidio / ideas suicidas o deterioro clínico

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de ideas suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se consigue una remisión importante. Los pacientes deben vigilarse estrechamente hasta conseguir tal mejora, lo cual puede necesitar varias semanas de tratamiento o incluso más. La

experiencia clínica general muestra que el riesgo de suicidio puede ser mayor durante las etapas iniciales de la recuperación. Además, los médicos deben tener en cuenta el posible riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio tras el cese brusco del tratamiento con la quetiapina, en vista de los factores de riesgo asociados con la enfermedad tratada.

La quetiapina está indicada para otras enfermedades psiquiátricas que también pueden asociarse con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, puede haber comorbilidad entre tales enfermedades y el trastorno depresivo mayor. Por consiguiente, al tratar a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas, deben tomarse las mismas precauciones que en los episodios depresivos mayores.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio y los que presentan un grado importante de ideas suicidas antes de comenzar el tratamiento, están expuestos a un mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben ser objeto de una estricta vigilancia durante el tratamiento. Un meta-análisis de estudios clínicos controlados con placebo sobre el uso de antidepresivos en pacientes adultos con enfermedades psiquiátricas reveló un aumento del riesgo de conductas suicidas al usar antidepresivos frente al placebo en pacientes menores de 25 años.

La farmacoterapia debe acompañarse de una estricta supervisión de los pacientes, en particular aquellos de alto riesgo, sobre todo al principio del tratamiento y después de cada modificación de la posología. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser informados de la necesidad de vigilar cualquier deterioro del estado clínico, conducta o ideas suicidas y cambios inhabituales de la conducta, y de consultar inmediatamente a un médico si se presentan tales síntomas.

En los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo que se llevaron a cabo en pacientes con episodios de depresión mayor asociados al trastorno bipolar, el riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en adultos jóvenes (menores de 25 años) fue mayor con la quetiapina que con el placebo (3.0% frente al 0%, respectivamente). En estudios clínicos que incluyeron pacientes con trastorno depresivo mayor, la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio en adultos jóvenes (menores de 25 años) fue del 2.1% (3/144) con la quetiapina y del 1.3% (1/75) con el placebo. Un estudio retrospectivo basado en la población sobre quetiapina para el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor demostró un aumento en el riesgo de autoagresión y suicidio en pacientes de 25 a 64 años sin antecedentes de autoagresión, durante el uso de quetiapina con otros antidepresivos.

Riesgo Metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento de su perfil metabólico, incluidos los cambios de peso, glucosa en sangre (ver “hiperglucemia”) y lípidos, que se observó en los estudios clínicos, se deben evaluar los parámetros metabólicos del paciente en el momento de iniciar el tratamiento y se deben evaluar los cambios en estos parámetros. ser controlado regularmente durante el curso del tratamiento. El empeoramiento de estos parámetros debe tratarse según corresponda desde el punto de vista clínico (ver la sección “Reacciones adversas”).

Síntomas extrapiramidales

En los estudios clínicos controlados con placebo que se efectuaron en adultos con episodios de depresión mayor asociados al trastorno bipolar, la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) fue mayor con la quetiapina que con el placebo (véanse las secciones “Reacciones adversas” y “Propiedades farmacodinámicas”).

La quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, que se caracteriza por un desasosiego subjetivo, molesto y agobiante, así como por la necesidad de moverse acompañada frecuentemente de incapacidad de quedarse sentado o de pie. Esta reacción

es más probable durante las primeras semanas de tratamiento. Un aumento de la dosis puede ser nocivo en los pacientes que desarrollan tales síntomas.

Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o de suspender la administración de quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer después de la suspensión del tratamiento (véase la sección “Reacciones adversas”).

Somnolencia y mareos

El tratamiento con la quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas afines tales como sedación (véase la sección “Reacciones adversas”). En los estudios clínicos sobre el tratamiento de la depresión bipolar y del trastorno depresivo mayor, la somnolencia apareció generalmente en los 3 primeros días de tratamiento y fue generalmente de intensidad leve a moderada. Los pacientes que presenten somnolencia de intensidad severa pueden requerir una atención más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde la aparición de la somnolencia o hasta que mejoren los síntomas, y es posible que deba considerarse la suspensión del tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con la quetiapina se ha asociado con hipotensión ortostática y mareos consecuentes que (véase la sección “Reacciones adversas”), al igual que la somnolencia, se manifiestan generalmente durante el periodo inicial de ajuste de la dosis. Esto podría incrementar la incidencia de lesiones accidentales (caídas), sobre todo en la población de edad avanzada. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que tengan cuidado hasta que se familiaricen con los efectos potenciales del medicamento.

Quetiapina debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o enfermedades vasculares cerebrales conocidas, o con otros estados que predisponen a la hipotensión. Una reducción de la dosis o un ajuste de la dosis más progresivo deben considerarse si ocurre hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con afecciones cardiovasculares subyacentes.

Síndrome de la apnea del sueño

El síndrome de apnea del sueño se informó en pacientes que utilizan quetiapina. La quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que recibieron simultáneamente depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o están en riesgo de padecer apnea del sueño, entre ellos, las personas que tienen sobrepeso/obesidad o las personas de sexo masculino.

Convulsiones

En los estudios clínicos controlados no se encontró ninguna diferencia en la incidencia de convulsiones entre los pacientes tratados con la quetiapina y aquellos tratados con un placebo. Se carece de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda precaución al tratar a pacientes con antecedentes epilépticos (véase la sección “Reacciones adversas”).

Síndrome maligno por neurolépticos

El tratamiento antipsicótico, incluso con la quetiapina, se ha asociado con el síndrome maligno por neurolépticos (véase la sección “Reacciones adversas”). Sus manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad del sistema autónomo y aumento de las concentraciones de creatin fosfocinasa. En tal caso, debe suspenderse la administración de quetiapina y aplicarse un tratamiento médico adecuado.

Neutropenia grave y agranulocitosis

Durante los ensayos clínicos de la quetiapina se notificaron casos de neutropenia grave ($<0.5 \times 10^9/L$). La mayoría de ellos tuvieron lugar durante los dos primeros meses del tratamiento con Seroquel y no se observó ninguna relación aparente con la dosis. Según la experiencia adquirida desde la comercialización del producto, algunos casos fueron mortales. Los posibles factores de riesgo de neutropenia son un bajo recuento de leucocitos preexistentes y antecedentes de neutropenia yatrogénica. Sin embargo, algunos casos se produjeron en pacientes sin factores de riesgo preexistentes. El tratamiento con la quetiapina debe suspenderse en pacientes con un recuento de neutrófilos $<1.0 \times 10^9/L$. Tales pacientes deben ser objeto de observación para detectar posibles signos y síntomas de infección, y debe vigilarse su recuento de neutrófilos (hasta superar $1.5 \times 10^9/L$).

Se debe considerar la neutropenia en pacientes que presentan infección o fiebre, en particular, en ausencia de factores de predisposición obvios y se debe tratar como sea clínicamente adecuado.

Se debe recomendar a los pacientes que notifiquen inmediatamente la aparición de signos/síntomas congruentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo., fiebre, debilidad, letargo o dolor de garganta) en cualquier momento durante el tratamiento con Seroquel.. A dichos pacientes se les debe realizar un recuento de leucocitos y un recuento absoluto de neutrófilos (absolute neutrophil count, ANC) inmediatamente, en especial, en ausencia de factores de predisposición.

Efectos adversos anticolinérgicos (muscarínicos):

La norquetiapina, un metabolito activo de la quetiapina, tiene afinidad moderada a fuerte con varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a que las RAM tengan efectos anticolinérgicos cuando se utiliza quetiapina en dosis recomendadas, cuando se utiliza simultáneamente con otros medicamentos que tienen efectos anticolinérgicos y en el contexto de sobredosis. La quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben medicamentos que tienen efectos anticolinérgicos (muscarínicos). La quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con un diagnóstico actual de retención urinaria o antecedentes previos de esta, hipertrofia prostática con importancia clínica, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, aumento de la presión intraocular o glaucoma de ángulo cerrado. (Consulte las secciones “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”, “Efectos no deseados”, “Sobredosis” y “Propiedades farmacodinámicas”).

Interacciones

Véase también la sección “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”.

La coadministración de la quetiapina con potentes inductores de las enzimas hepáticas tales como la carbamazepina o la fenitoína puede disminuir considerablemente las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo cual podría afectar su eficacia. En los pacientes que reciben un inductor de las enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina sólo debe iniciarse si el médico considera que sus beneficios justifican los riesgos asociados con la retirada del inductor de enzimas hepáticas. Es importante que cualquier modificación del tratamiento con el inductor se efectúe de forma progresiva y, si es necesario, que se reemplace por otro fármaco que carezca de efectos inductores (p.ej. valproato sódico).

Peso

Se han notificado casos de aumento de peso en pacientes tratados con la quetiapina. Estos pacientes deben vigilarse y recibir un tratamiento clínico adecuado compatible con la información de prescripción del antipsicótico empleado (véanse las secciones “Reacciones adversas” y “Propiedades farmacodinámicas”).

Hiperglucemia

Se han notificado raramente casos de hiperglucemia o de desarrollo o exacerbación de la diabetes, a veces acompañados de cetoacidosis o coma, incluidos algunos casos mortales (véase la sección “Reacciones adversas”). En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal, que podría ser un factor de predisposición. Se recomienda una supervisión clínica adecuada compatible con la información de prescripción del antipsicótico empleado. En todos los pacientes tratados con un antipsicótico, incluida la quetiapina, debe vigilarse la aparición de signos y síntomas de hiperglucemia (por ejemplo, polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y los pacientes diabéticos o con factores de riesgo de diabetes deben ser objeto de una supervisión regular para detectar cualquier deterioro del control glucémico. El peso debe vigilarse regularmente.

Lípidos

Se han observado elevaciones de los triglicéridos, del colesterol de LDL y del colesterol total en los estudios clínicos sobre la quetiapina (véase la sección “Reacciones adversas”). Las alteraciones de los lípidos deben ser objeto de un tratamiento clínico adecuado.

Prolongación del intervalo QT

Ni en los estudios clínicos ni durante el uso del medicamento conforme a la información de prescripción se ha observado una asociación entre la quetiapina y una prolongación persistente de los intervalos QT absolutos. Desde la introducción del producto en el mercado se han notificado casos de prolongación del intervalo QT tras la administración de dosis terapéuticas (véase la sección “Reacciones adversas”) y tras una sobredosis (véase la sección “Sobredosis”). Al igual que con otros antipsicóticos, debe tenerse precaución al prescribir la quetiapina a pacientes con afecciones cardiovasculares o antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, así como al asociarla con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT o con neurolépticos, sobre todo en pacientes de edad avanzada, pacientes con síndrome congénito del intervalo QT prolongado, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia (véase la sección “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Cardiomiopatía y miocarditis:

La cardiomiopatía y la miocarditis se han informado en ensayos clínicos y durante la experiencia adquirida desde la comercialización del producto (ver sección “Reacciones adversas”). En pacientes que presuntamente tienen cardiomiopatía o miocarditis, se debe considerar la suspensión de quetiapina.

Reacciones cutáneas adversas graves

En el tratamiento con la quetiapina, se han notificado con poca frecuencia reacciones cutáneas adversas graves (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la pustulosis exantématica generalizada aguda (PEGA), el eritema multiforme (EM) y una reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) que pueden poner en peligro la vida o ser mortales.

Las SCAR con frecuencia se presentan como una combinación de los siguientes síntomas: erupción cutánea extensa o dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia o neutrofilia. La mayoría de estas reacciones ocurrieron dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento con quetiapina, algunas reacciones DRESS ocurrieron dentro de las

6 semanas posteriores al inicio del tratamiento con quetiapina. Si aparecen signos y síntomas que sugieren la presencia de estas reacciones cutáneas graves, la quetiapina debe retirarse inmediatamente y hay que considerar un tratamiento alternativo.

Abstinencia

Se han observado síntomas agudos de abstinencia tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómito, mareos e irritabilidad después de suspender abruptamente el tratamiento con antipsicóticos, entre ellos la quetiapina. Por lo tanto, se recomienda retirar progresivamente el medicamento durante un periodo de al menos una a dos semanas (véase la sección “Reacciones adversas”).

Pacientes de edad avanzada con psicosis asociadas con demencia

Quetiapina no ha sido aprobado para el tratamiento de psicosis asociadas con demencia.

En estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo que se llevaron a cabo con algunos antipsicóticos atípicos en la población con demencia, se observó un aumento de aproximadamente 3 veces del riesgo de acontecimientos cerebrovasculares adversos. Se desconoce el mecanismo subyacente de este aumento del riesgo, aunque no puede descartarse con otros antipsicóticos o en otras poblaciones de pacientes. Por lo tanto, Seroquel XR debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente vascular cerebral.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se determinó que los ancianos con psicosis asociadas con demencia están expuestos a un mayor riesgo de muerte que los pacientes que reciben un placebo. En dos estudios de 10 semanas controlados con placebo sobre el tratamiento con la quetiapina en esta misma población de pacientes (n=710; promedio de edad de 83 años; mínima 56 años, máxima 99 años), la mortalidad fue del 5.5% en los pacientes tratados con la quetiapina frente al 3.2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos estudios fallecieron por varias causas que corresponden a lo previsible en esta población.

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

Un estudio retrospectivo basado en la población sobre quetiapina para el tratamiento de pacientes con TDM demostró un aumento del riesgo de muerte durante el uso de quetiapina en pacientes de >65 años. Esta asociación no estuvo presente cuando los pacientes con EP se excluyeron del análisis. Se debe tener precaución al recetar quetiapina a pacientes de edad avanzada con EP.

Disfagia:

Con quetiapina se han notificado casos de disfagia (véase la sección “Reacciones adversas”) Quetiapina debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Constipación y obstrucción intestinal:

La constipación representa un factor de riesgo para la obstrucción intestinal. Se han notificado casos de constipación y obstrucción intestinal con quetiapina (véase la sección “Reacciones adversas”). Esto incluye informes de muertes de pacientes con un mayor riesgo de obstrucción intestinal, incluidos aquellos que reciben varios medicamentos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o no pueden notificar síntomas de constipación. Se debe tratar a los pacientes con obstrucción/oclusión intestinal con un control minucioso y atención urgente.

Tromboembolia venosa

Se han notificado casos de tromboembolia venosa (TEV) con antipsicóticos. Dado que los pacientes que reciben antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de

TEV, deben identificarse todos estos posibles factores de riesgo antes y durante el tratamiento con la quetiapina, tomando las medidas preventivas que correspondan.

Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis en todos los estudios clínicos y durante la comercialización del producto. En los informes recibidos desde la comercialización, aunque no todos los casos incluían factores de confusión, muchos pacientes presentaban factores asociados con pancreatitis como por ejemplo elevaciones de los triglicéridos (véase el apartado “Lípidos”), cálculos biliares y alcoholismo.

Información complementaria

Se dispone de escasa información sobre la asociación de la quetiapina con divalproex o litio para tratar episodios maníacos agudos de intensidad moderada a grave; sin embargo, esta asociación fue bien tolerada (véanse las secciones “Reacciones adversas” y “Propiedades farmacodinámicas”). Los datos revelaron un efecto aditivo después de 3 semanas.

Lactosa

Los comprimidos Seroquel XR contienen lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa total o malabsorción de glucosa y galactosa.

Efectos indeseables.

Las reacciones adversas más frecuentes de la quetiapina (>10%) consisten en somnolencia, mareo, dolor de cabeza, boca seca, síntomas de abstinencia (descontinuación), elevaciones de los niveles de triglicéridos en suero, elevaciones del colesterol total (principalmente colesterol LDL) disminución del colesterol HDL, aumento de peso, disminución de hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

La tabla que sigue presenta la incidencia de las reacciones adversas asociadas con la quetiapina, siguiendo la presentación recomendada por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS, Grupo de trabajo III, 1995). (Tabla 1)

Tabla 1 RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina

La frecuencia de las reacciones adversas están designadas de acuerdo a lo siguiente: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede ser estimada con los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Disminución de la hemoglobina ²²	Leucopenia ^{1,28} , disminución del recuento de neutrófilos, aumento del recuento de eosinófilos ²⁷	Neutropenia ¹ , Trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas ¹³	Agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad (incluidas reacciones	

			cutáneas alérgicas)	
Trastornos endocrinos		Hiperprolactinemia ¹⁵ , disminuciones de T ₄ total ²⁴ , disminuciones de T ₄ libre ²⁴ , disminuciones de T ₃ total ²⁴ , aumentos de TSH ²⁵	Disminuciones de T ₃ libre ²⁴ , hipotiroidismo ²¹	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Elevaciones de las concentraciones séricas de triglicéridos ^{10,30} , elevaciones del colesterol total (principalmente del colesterol de LDL) ^{11,30} , disminuciones del colesterol de HDL ^{17,30} , aumento de peso ^{8,30}	Aumento del apetito, aumento de la glucemia hasta niveles hiperglucémicos ^{6,30}	Hiponatremia ¹⁹ , diabetes ^{1,5} Exacerbación de la diabetes pre existente	Síndr meta
Trastornos psiquiátricos		Sueños anormales y pesadillas. Ideas suicidas y conducta suicida ²⁰ .		Sona otras afines somnia trasto alime relaci sueño
Trastornos del sistema nervioso	Mareos ^{4,16} , somnolencia ^{2,16} , cefalea, síntomas extrapiramidales ^{1,21}	Disartria	Convulsiones ¹ , síndrome de las piernas inquietas, discinesia tardía ^{1,5} , síncope ^{4,16} estado confusional	
Trastornos cardíacos		Taquicardia ⁴ , palpitaciones ²³	Prolongación del intervalo QT ^{1,12,18} , bradicardia ³²	
Trastornos oculares		Visión borrosa		
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática ^{4,16}		Trom venos
Trastornos respiratorios,		Disnea ²³	Rinitis	

torácicos y del mediastino				
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Estreñimiento, dispepsia, vómito ²⁵	Disfagia ⁷	Pancr. obstr. intest.
Trastornos hepatobiliares		Elevación de la alanina-aminotrasnaferasa sérica (ALT) ³ , elevaciones de las concentraciones de γ -GT ³	Elevación de la aspartato-aminotrasnaferasa sérica (AST) ³	Icteria
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo				
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción sexual	Priap. galact. gineco. trast.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Síntomas de abstinencia (retirada del	Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, fiebre		Síndr. por hipot.

administración	medicamento) ^{1,9}			
Exploraciones complementarias				Eleva conce sang creat

- (1) Véase la sección “Advertencias y precauciones especiales de uso”.
- (2) Puede ocurrir somnolencia, generalmente durante las primeras dos semanas de tratamiento, que suele resolverse sin interrumpir la administración de la quetiapina.
- (3) En algunos pacientes tratados con la quetiapina se han observado elevaciones asintomáticas (cambio de valores normales a $\geq 3 \times$ LSN en algún momento) de las concentraciones séricas de transaminasas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones han sido generalmente reversibles sin interrumpir el tratamiento con la quetiapina.
- (4) Como otros antipsicóticos que bloquean los receptores adrenérgicos α_1 , la quetiapina puede provocar hipotensión ortostática acompañada de mareo, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de ajuste de la dosis (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales de uso”).
- (5) El cálculo de la frecuencia de estas reacciones adversas se basa únicamente en datos obtenidos después de la comercialización del producto.
- (6) Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/L) o glucemia posprandial ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/L) al menos en una ocasión.
- (7) El aumento de la incidencia de disfagia con la quetiapina frente al placebo se observó únicamente en los estudios clínicos sobre la depresión bipolar.
- (8) Aumento de peso $\geq 7\%$ con respecto al valor inicial. Ocurre principalmente durante las primeras semanas de tratamiento en los adultos.
- (9) En estudios clínicos controlados con placebo sobre la monoterapia aguda que evaluaron los síntomas de abstinencia, se observaron muy frecuentemente los siguientes síntomas de retirada del medicamento: insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómito, mareos e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones disminuyó de manera importante una semana después de la retirada del tratamiento.
- (10) Triglicéridos ≥ 200 mg/dl (≥ 2.258 mmol/L) (pacientes ≥ 18 años) o ≥ 150 mg/dl (≥ 1.694 mmol/L) (pacientes < 18 años) al menos en una ocasión.
- (11) Colesterol ≥ 240 mg/dl (≥ 6.2064 mmol/L) (pacientes ≥ 18 años) o ≥ 200 mg/dl (≥ 5.172 mmol/L) (pacientes < 18 años) al menos en una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol de LDL ≥ 30 mg/dl (≥ 0.769 mmol/L). La variación media en los pacientes que presentaron este aumento fue de 41.7 mg/dl (≥ 1.07 mmol/L).
- (12) Véase el texto más adelante.
- (13) Recuento de plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$ al menos en una ocasión.
- (14) Basado en informes de reacciones adversas de elevación de las concentraciones sanguíneas de creatinfosfocinasa sin relación con el síndrome maligno por neurolepticos que se notificaron durante los estudios clínicos.
- (15) Concentraciones de prolactina (pacientes >18 años): > 20 $\mu\text{g/L}$ (> 869.56 pmol/L) en los varones y > 30 $\mu\text{g/L}$ (> 1304.34 pmol/L) en las mujeres en algún momento.
- (16) Puede provocar caídas.

- (17) Colesterol de HDL: < 40 mg/dl (1.025 mmol/L) en los varones; < 50 mg/dl (1.282 mmol/L) en las mujeres, en algún momento.
- (18) Incidencia de cambios del intervalo QTc de un valor < 450 ms a un valor $\geq$ 450 ms, con un aumento $\geq$ 30 ms. En los estudios sobre la quetiapina controlados con placebo, la variación media y la incidencia de cambios hasta valores de importancia clínica fueron similares entre la quetiapina y el placebo.
- (19) Cambio de un valor >132 mmol/L a un valor < 132 mmol/L al menos en una ocasión.
- (20) Se han notificado casos de ideas suicidas y conducta suicida durante el tratamiento con la quetiapina o poco después de la suspensión del mismo (véanse las secciones “Advertencias y precauciones especiales de uso” y “Propiedades farmacodinámicas”).
- (21) Véase la sección “Propiedades farmacodinámicas”.
- (22) En todos los estudios clínicos, incluidas las extensiones sin enmascaramiento, la frecuencia de disminución de la hemoglobina a $\leq$ 13 g/dl (8.07 mmol/L) en los varones y a $\leq$ 12 g/dl (7.45 mmol/L) en las mujeres en al menos una ocasión fue del 11% en los pacientes tratados con la quetiapina. En tales pacientes, la disminución media máxima de la hemoglobina en cualquier momento fue de -1.50 g/dl.
- (23) Estos casos se produjeron frecuentemente con un cuadro de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática y/o afección cardíaca o respiratoria subyacente.
- (24) Basado en los cambios de un valor inicial normal a uno de posible importancia clínica en algún momento posterior a la evaluación inicial, combinando todos los estudios. Los cambios de T_4 total, T_4 libre, T_3 total y T_3 libre se definen de la siguiente manera: $<0.8 \times$ límite inferior del intervalo normal (LIN) (pmol/L) y cambio de TSH > 5 mUI/L en algún momento.
- (25) Basado en el aumento de la incidencia de vómito en pacientes de edad avanzada ($\geq$ 65 años).
- (26) Cambio del recuento de neutrófilos de un valor inicial $\geq 1.5 \times 10^9/L$ a un valor $< 0.5 \times 10^9/L$ en algún momento durante el tratamiento.
- (27) Basado en los cambios de un valor inicial normal a uno de posible importancia clínica en algún momento posterior a la evaluación inicial, combinando todos los estudios. Los cambios del recuento de eosinófilos se definen de la siguiente manera: recuento $\geq 1 \times 10^9$ células/L en algún momento.
- (28) Basado en los cambios de un valor inicial normal a uno de posible importancia clínica en algún momento posterior a la evaluación inicial, combinando todos los estudios. Los cambios del recuento de leucocitos se definen de la siguiente manera: recuento $\leq 3 \times 10^9$ células/L en algún momento.
- (29) Basado en las reacciones adversas de síndrome metabólico notificadas en todos los estudios clínicos sobre la quetiapina.
- (30) En los estudios clínicos, se observó en algunos pacientes un deterioro de varios de los siguientes factores metabólicos: peso, glucemia y lípidos (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales de uso”).
- (31) Véase la sección “Fecundidad, embarazo y lactancia”.
- (32) Puede ocurrir al principio del tratamiento y asociarse con hipotensión y/o síncope. Frecuencia basada en las reacciones adversas de bradicardia y acontecimientos afines notificados en todos los estudios clínicos sobre la quetiapina.
- (33) Según un estudio epidemiológico retrospectivo no aleatorizado.

Con el uso de neurolépticos se han notificado muy raramente casos de prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicable, paro cardíaco y taquicardia ventricular en entorchado (“torsades de pointes”) y se consideran efectos de clase (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales de uso”).

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR, por sus siglas en inglés), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en asociación con el tratamiento con quetiapina.

Población pediátrica

En los niños y adolescentes pueden preverse las mismas reacciones adversas que en los adultos. La siguiente tabla resume las reacciones adversas que se presentan con una mayor frecuencia en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) que en la población adulta, o que no se han notificado en adultos.

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

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

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 la presión arterial ²	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Irritabilidad ³

(1) Concentraciones de prolactina (pacientes menores de 18 años): > 20 µg/L (> 869.56 mmol/L) en los varones, > 26 µg/L (> 1130.428 pmol/L) en las mujeres en algún momento. Menos del 1% de los pacientes presentaron un aumento de la concentración de prolactina hasta > 100 µg/L.

(2) Basado en cambios a valores superiores al umbral de definición de un cambio de importancia clínica (adaptado de los criterios del Instituto Nacional de Salud de EE.UU)

[National Institute of Health, NIH]) o aumentos > 20 mmHg de la presión sistólica o >10 mmHg de la presión diastólica en algún momento en dos estudios controlados con placebo sobre el tratamiento agudo (3-6 semanas) en niños y adolescentes.

(3) Nota: si bien la frecuencia concuerda con la observada en adultos, las consecuencias clínicas de la irritabilidad pueden ser diferentes entre niños o adolescentes y adultos.

Posología y modo de administración

Existen diferentes posologías para cada indicación. Por lo tanto, es preciso asegurarse de que los pacientes reciban información clara sobre la posología adecuada para su enfermedad.

Seroquel XR debe administrarse una vez al día, sin alimentos. Los comprimidos deben ingerirse enteros, sin dividirlos, masticarlos ni triturarlos.

Adultos:

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

Seroquel XR debe administrarse al menos una hora antes de las comidas. Al principio del tratamiento, la dosis diaria es de 300 mg el Día 1 y de 600 mg el Día 2. La dosis diaria recomendada es de 600 mg, aunque si clínicamente se justifica la dosis puede incrementarse hasta 800 mg al día. En función de la respuesta clínica del paciente y de la tolerabilidad, la dosis debe ajustarse entre 400 mg y 800 mg al día, que es el intervalo de dosis eficaces. No es necesario ajustar la dosis para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia.

Tratamiento de episodios depresivos mayores asociados con el trastorno bipolar

Seroquel XR debe administrarse antes de acostarse. En los primeros cuatro días de tratamiento, la dosis diaria total debe ser de 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg. Aunque en los estudios clínicos no se observó ningún beneficio adicional en el grupo tratado con 600 mg frente al grupo que recibió 300 mg (ver sección "Propiedades farmacodinámicas", es posible que la dosis de 600 mg sea beneficiosa en algunos pacientes individuales. Las dosis superiores a 300 mg deben ser iniciadas por médicos con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar. En pacientes individuales, en caso de problemas de tolerancia, los ensayos clínicos han indicado que se podría considerar la reducción de la dosis a un mínimo de 200 mg.

Prevención de recidivas en el trastorno bipolar

Para la prevención de recidivas de episodios maníacos, depresivos o mixtos del trastorno bipolar, los pacientes que han respondido al tratamiento agudo del trastorno bipolar con Seroquel XR deben continuar con la misma dosis administrada antes de acostarse. La dosis puede ajustarse entre 300 mg y 800 mg al día, en función de la respuesta clínica del paciente y de la tolerabilidad. En el tratamiento de mantenimiento es importante utilizar la mínima dosis eficaz.

Tratamiento complementario durante episodios depresivos mayores, en el contexto del trastorno depresivo mayor

Seroquel XR debe tomarse antes de acostarse. El tratamiento se inicia con una dosis diaria de 50 mg los Días 1 y 2, y de 150 mg los Días 3 y 4. El efecto antidepresivo se constató con 150 y 300 mg al día en estudios a corto plazo sobre el tratamiento complementario (en pacientes que recibían amitriptilina, bupropión, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina y venlafaxina – véase la sección "Propiedades farmacocinéticas") y con 50 mg al día en estudios a corto plazo sobre la monoterapia. Con dosis más elevadas es mayor el riesgo de reacciones adversas. En consecuencia, el médico

debe usar la mínima dosis eficaz para el tratamiento, empezando con 50 mg al día. La decisión de aumentar la dosis de 150 a 300 mg al día se basará en la evaluación de cada paciente.

Cambio de los comprimidos de liberación inmediata a Seroquel XR

Para simplificar el régimen de administración, los pacientes que reciben dosis divididas de Seroquel en comprimidos de liberación inmediata pueden cambiar a una dosis diaria total equivalente de Seroquel XR administrada una vez al día. Puede ser necesario efectuar ajustes de dosis individuales.

Pacientes de edad avanzada

Al igual que otros antipsicóticos y antidepresivos, Seroquel XR debe usarse con precaución en los pacientes de edad avanzada, especialmente durante la fase inicial del tratamiento. Con respecto a pacientes jóvenes, podría ser necesario aumentar la dosis de Seroquel XR más lentamente y reducir la dosis terapéutica diaria. La depuración plasmática media de la quetiapina disminuyó entre un 30% y un 50% en ancianos con respecto a pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada deben empezar el tratamiento con 50 mg al día. La dosis puede aumentarse por incrementos de 50 mg al día hasta alcanzar la dosis eficaz, en función de la respuesta clínica del paciente y de la tolerabilidad.

En pacientes de edad avanzada con episodios depresivos mayores en el contexto del trastorno depresivo mayor, el tratamiento se inicia con una dosis de 50 mg al día los Días 1-3, que se aumenta a 100 mg al día el Día 4 y a 150 mg al día el Día 8. Debe usarse la mínima dosis eficaz, empezando con 50 mg al día. Si la evaluación del paciente indica la necesidad de un aumento de la dosis a 300 mg al día, dicho aumento no debe hacerse antes del Día 22 de tratamiento.

No se han evaluado la eficacia y la seguridad de Seroquel XR en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Seroquel XR en niños y adolescentes menores de 18 años porque se carece de datos que respalden su uso en este grupo de edad. Los resultados disponibles de los ensayos clínicos controlados con placebo se presentan en las secciones "Advertencias y precauciones especiales de uso", "Reacciones adversas", "Propiedades farmacodinámicas" y "Propiedades farmacocinéticas".

Disfunción renal

No es necesario ajustar la posología en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

La quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, por lo que Seroquel XR debe usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática confirmada, sobre todo al principio del tratamiento. Los pacientes con disfunción hepática deben empezar el tratamiento con una dosis de 50 mg al día. La dosis puede aumentarse diariamente por incrementos de 50 mg al día hasta alcanzar la dosis eficaz, en función de la respuesta clínica de cada paciente y la tolerabilidad.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

En vista de los efectos básicos de la quetiapina en el sistema nervioso central, debe tenerse precaución al combinar Seroquel XR con otros medicamentos de acción central y con el alcohol.

Se deben tomar precauciones cuando se trata a los pacientes que reciben otros medicamentos con efectos anticolinérgicos (muscarínicos) (consulte la sección Advertencias y precauciones especiales de uso).

La principal enzima del citocromo P450 responsable del metabolismo de la quetiapina es la forma (CYP)3A4. En un estudio sobre interacciones en voluntarios sanos, la coadministración de quetiapina (dosis de 25 mg) y ketoconazol, un inhibidor de la forma CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces del área bajo la curva de concentraciones de la quetiapina en función del tiempo (ABC). Por este motivo, está contraindicada la coadministración de quetiapina con inhibidores de la CYP3A4. Tampoco se recomienda consumir jugo de pomelo durante el tratamiento con la quetiapina.

En un estudio de dosis múltiples que evaluó la farmacocinética de la quetiapina antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un inductor conocido de las enzimas hepáticas), la administración concomitante de carbamazepina aumentó de manera significativa la depuración de la quetiapina. Dicho aumento redujo la exposición sistémica de la quetiapina (medida por el ABC) hasta una media del 13% de la exposición registrada con la administración de la quetiapina sola, aunque en algunos pacientes el efecto fue incluso mayor. Debido a esta interacción pueden disminuir las concentraciones plasmáticas, lo que podría afectar la eficacia del tratamiento con quetiapina. La coadministración de la quetiapina con fenitoína, otro inductor de las enzimas microsómicas, aumentó considerablemente la depuración de la quetiapina (aproximadamente un 450%). En los pacientes que reciben un inductor de las enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina sólo debe iniciarse si el médico considera que sus beneficios justifican los riesgos asociados con la retirada del inductor de enzimas hepáticas. Es importante que cualquier modificación del tratamiento con el inductor se efectúe de forma progresiva y, si es necesario, que se reemplace por otro fármaco sin efectos inductores (p.ej. valproato sódico) (véase también la sección “Advertencias y precauciones especiales de uso”).

La farmacocinética de la quetiapina no se modificó significativamente después de la coadministración con los antidepresivos imipramina (un inhibidor conocido de la forma CYP2D6) o fluoxetina (un inhibidor conocido de las formas CYP3A4 y CYP2D6).

La farmacocinética de la quetiapina no se modificó significativamente después de la coadministración con los antipsicóticos risperidona o haloperidol. En cambio, la administración concomitante de quetiapina y tioridazina provocó aumentos de aproximadamente un 70% de la depuración de la quetiapina.

La farmacocinética de la quetiapina no se modificó después de la coadministración con la cimetidina.

La coadministración de quetiapina y litio no modificó la farmacocinética de éste último.

En un estudio aleatorizado de 6 semanas de duración de litio y Seroquel XR versus placebo y Seroquel XR en pacientes adultos con manía aguda, se observó una mayor incidencia de eventos extrapiramidales relacionados (en particular temblor), somnolencia y aumento de peso en el grupo de adición de litio en comparación con el grupo placebo add-on. (véase la sección “Propiedades Farmacodinámicas”)

Al coadministrar valproato sódico y quetiapina, no se observaron modificaciones de importancia clínica de la farmacocinética de ninguno de los dos fármacos. En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina, o ambos, la incidencia de leucocitopenia y neutropenia fue mayor en el grupo tratado con la combinación que en los grupos de la monoterapia.

No se han realizado estudios formales sobre interacciones con medicamentos cardiovasculares de uso común.

Debe tenerse cuidado al coadministrar la quetiapina con medicamentos que provocan desequilibrios electrolíticos o que prolongan el intervalo QT.

Se han notificado casos de resultados falso-positivos de inmunoensayos enzimáticos de detección de metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que habían tomado

quetiapina. Se recomienda confirmar resultados dudosos de inmunoensayos utilizando un método cromatográfico adecuado.

Uso en embarazo y lactancia

Embarazo

Primer trimestre

La cantidad moderada de datos publicados sobre embarazos expuestos (es decir, entre 300 1000 resultados del embarazo), incluyendo informes individuales y algunos estudios observacionales no sugieren un mayor riesgo de malformaciones debido al tratamiento. Sin embargo, sobre la base de todos los datos disponibles, no se puede llegar a una conclusión definitiva. Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (véase la sección “Seguridad Pre clínica”). Por lo tanto, la quetiapina sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios esperados justifican los riesgos potenciales.

Tercer trimestre

Los bebés recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluida la quetiapina) durante el tercer trimestre de gestación corren un riesgo de sufrir reacciones adversas tales como síntomas extrapiramidales o síntomas de abstinencia cuya intensidad y duración después del parto pueden ser variables. Se han notificado casos de agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastorno de la nutrición. Por consiguiente, los recién nacidos deben ser objeto de una estricta vigilancia.

Lactancia

Sobre la base de datos muy limitados de los informes publicados sobre la excreción de quetiapina en la leche materna humana, la excreción de quetiapina a dosis terapéuticas parece ser inconsistente. Debido a la falta de datos sólidos, se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Seroquel XR teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No se han evaluado los efectos de la quetiapina en la fertilidad humana. Los efectos relacionados con los niveles elevados de prolactina se observaron en ratas, aunque estos no son directamente relevantes para los humanos (véase la sección “Seguridad Pre clínica”).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

En vista de sus efectos básicos en el sistema nervioso central, la quetiapina puede interferir con actividades que exigen agudeza mental. Por lo tanto, se debe avisar a los pacientes que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que hayan determinado su sensibilidad a estos efectos.

Sobredosis

Síntomas

En general, los signos y síntomas comunicados correspondieron a una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, a saber, somnolencia, sedación, taquicardia, hipotensión y efectos anticolinérgicos.

La sobredosis podría provocar prolongación del QT, convulsiones, estado epiléptico, rabdomiólisis, depresión respiratoria, retención urinaria, confusión, delirio y/o agitación, coma y muerte. Los pacientes con una enfermedad cardiovascular preexistente grave pueden estar expuestos a un mayor riesgo en caso de sobredosis (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales de uso”, apartado “Enfermedades cardiovasculares”).

Tratamiento de las sobredosis

No existe un antídoto específico de la quetiapina. En casos de intoxicación grave debe considerarse la posibilidad de que otros medicamentos estén implicados, por lo que se recomienda emprender procedimientos de cuidado intensivo tales como mantener las vías respiratorias abiertas, garantizar una oxigenación y ventilación adecuadas y supervisar y apoyar el funcionamiento del aparato cardiovascular.

Según la bibliografía pública, se puede tratar a los pacientes con delirio y agitación y un claro síndrome anticolinérgico con 1 o 2 mg de fisostigmina (con supervisión continua de ECG). Esto no se recomienda como tratamiento estándar, debido al posible efecto negativo de la fisostigmina en la conductancia cardíaca. Se puede usar la fisostigmina si no hay aberraciones en el ECG. No use fisostigmina en caso de disritmias, cualquier grado de bloqueo cardíaco o ensanchamiento del complejo QRS.

Si bien no se ha investigado el bloqueo de la absorción del fármaco tras una sobredosis, un lavado gástrico podría estar indicado en caso de intoxicación grave, realizándolo de ser posible en la hora siguiente a la ingestión. También puede contemplarse la administración de carbón activado.

Tras una sobredosis de quetiapina, la hipotensión refractaria debe tratarse con medidas adecuadas como la administración intravenosa de líquidos y/o simpaticomiméticos. Evitar la epinefrina y la dopamina porque la estimulación beta podría empeorar la hipotensión en el contexto del bloqueo alfa provocado por la quetiapina.

Debe mantenerse una supervisión médica estrecha hasta que el paciente se recupere.

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, en comparación 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 imágenes apropiado para decidir el tratamiento del paciente. El lavado gástrico de rutina puede no ser eficaz en la eliminación de bezoar debido a la goma con consistencia pegajosa de la masa.

En algunos casos, se ha realizado con éxito la eliminación endoscópica del farmacobezoar.

Propiedades Farmacodinámicas

Código ATC: N05AH04

Grupo farmacoterapéutico: Sistema nervioso: Psicofármacos. Antipsicóticos. Diazepinas, oxazepinas y tiaquepinas.

Modo de acción:

La quetiapina es un antipsicótico atípico. La quetiapina y su metabolito activo en el plasma humano, norquetiapina, tienen interacciones con una gran variedad de receptores de neurotransmisores. La quetiapina y la norquetiapina muestran una gran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT₂) y por los receptores de dopamina D₁ y D₂. Se considera que esta combinación de efectos antagonistas en los receptores y de una mayor selectividad hacia los receptores 5HT₂ con respecto a los receptores de D₂ contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas de Seroquel y a la baja frecuencia de síntomas extrapiramidales (SEP) asociados con este fármaco, con respecto a los antipsicóticos típicos. La quetiapina y la norquetiapina no muestran una afinidad apreciable por los receptores benzodiazepínicos, pero sí una gran afinidad por los receptores histaminérgicos y adrenérgicos alfa₁ y una afinidad moderada por los receptores adrenérgicos alfa₂. La quetiapina no muestra una afinidad apreciable por los receptores colinérgicos, muscarínicos o benzodiazepínicos. La quetiapina también tiene poca o no tiene ninguna afinidad con receptores muscarínicos, mientras la norquetiapina tiene afinidad moderada a alta con varios receptores muscarínicos, lo que puede explicar los efectos anticolinérgicos

(muscarínicos). La inhibición del NET y la acción agonista parcial en los lugares de 5HT1A por la norquetiapina pueden contribuir a la eficacia terapéutica de Seroquel como antidepresivo.

Efectos farmacodinámicos

La quetiapina produce resultados positivos en los ensayos de actividad antipsicótica, como por ejemplo el ensayo de evitación condicionada. Asimismo, bloquea la acción de los agonistas dopamínicos, según mediciones basadas en el comportamiento o mediciones electrofisiológicas, y eleva las concentraciones de metabolitos de la dopamina, un indicador neuroquímico del bloqueo de los receptores de dopamina D₂.

En los estudios preclínicos que permiten pronosticar el riesgo de causar SEP, la quetiapina no se comporta como un antipsicótico típico sino que muestra un perfil atípico. La quetiapina no produce supersensibilidad de los receptores de dopamina D₂ tras la administración crónica y sólo produce una leve catalepsia con dosis capaces de bloquear eficazmente los receptores de dopamina D₂. Tras la administración crónica, ejerce un efecto selectivo en el sistema límbico produciendo un bloqueo de la despolarización de las neuronas mesolímbicas A10, pero no de las neuronas nigroestriales A9 que contienen dopamina. La quetiapina muestra una capacidad distónica mínima en monos capuchinos sensibilizados al haloperidol o no sometidos previamente a experimentación después de la administración aguda y crónica (véase la sección "Reacciones adversas").

Eficacia clínica

Esquizofrenia

La eficacia de Seroquel XR en el tratamiento de la esquizofrenia se demostró en un estudio clínico de 6 semanas, controlado con placebo, en pacientes que cumplían los criterios de definición de la esquizofrenia del DSM-IV, y en un estudio controlado con un fármaco de referencia sobre el cambio de Seroquel de liberación inmediata (IR) a Seroquel XR en pacientes esquizofrénicos ambulatorios en un estado clínico estable.

El criterio de valoración principal del estudio controlado con placebo fue la variación de la puntuación total de la escala PANSS entre las evaluaciones inicial y final. El tratamiento con dosis de Seroquel XR de 400 mg al día, 600 mg al día y 800 mg al día produjo mejoras estadísticamente significativas de los síntomas psicóticos con respecto al placebo. Las dosis de 600 mg y 800 mg tuvieron mayores efectos que la dosis de 400 mg.

En el estudio de 6 semanas controlado con un fármaco de referencia sobre el cambio de tratamiento, el criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes en los que el tratamiento fue ineficaz, es decir, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento del estudio debido a su ineficacia o porque su puntuación de la escala PANSS aumentó un 20% o más entre la aleatorización y alguna visita. En los pacientes cuyo estado se había estabilizado con dosis de Seroquel IR de 400 mg a 800 mg, la eficacia se mantuvo tras cambiar a una dosis diaria equivalente de Seroquel XR administrada una vez al día.

En un estudio a largo plazo realizado en pacientes esquizofrénicos cuyo estado se había mantenido estable con Seroquel XR durante 16 semanas, Seroquel XR fue más eficaz que un placebo para la prevención de recidivas. Los riesgos estimados de recidiva después de 6 meses de tratamiento fueron del 14.3% en el grupo de tratamiento con Seroquel XR frente al 68.2% con el placebo. La dosis media fue de 669 mg. No se hicieron observaciones adicionales en relación con la seguridad del tratamiento con Seroquel XR durante un periodo de hasta 9 meses (mediana = 7 meses). En particular, la frecuencia de acontecimientos adversos de SEP y aumento de peso no aumentó durante el tratamiento a más largo plazo con Seroquel XR.

Trastorno bipolar

En dos estudios sobre la monoterapia con Seroquel para tratar episodios maníacos moderados a graves, éste mostró una eficacia superior al placebo para reducir los síntomas maníacos después de 3 y 12 semanas. La eficacia de Seroquel XR se demostró aún más de forma significativa frente a placebo en un estudio adicional de 3 semanas. Seroquel XR se dosificó en el rango de 400 a 800 mg/día y la dosis media fue de aproximadamente 600 mg/día. Se dispone de escasos datos sobre la asociación de Seroquel y divalproex o litio para el tratamiento de episodios maníacos moderados a graves después de 3 y 6 semanas; no obstante, estas asociaciones de fármacos fueron bien toleradas. Los datos revelaron un efecto aditivo después de 3 semanas. Un segundo estudio no logró demostrar un efecto aditivo después de 6 semanas.

En un estudio clínico en pacientes con episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I o II, el tratamiento con 300 mg al día de Seroquel XR mostró una eficacia superior al placebo para reducir la puntuación total de la escala MADRS.

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

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

En dos estudios de prevención de recurrencias que evaluaron quetiapina en combinación con estabilizadores del estado de ánimo, en pacientes con episodios de estado de ánimo maníaco, depresivo o mixto, la combinación con quetiapina fue superior a la monoterapia con estabilizadores del estado de ánimo para aumentar el tiempo hasta la recurrencia de cualquier evento del estado de ánimo (maníaco, mixto o depresivo). La quetiapina se administró dos veces al día con un total de 400 mg a 800 mg al día como terapia combinada con litio o valproato.

En un estudio aleatorizado de 6 semanas de duración de litio y Seroquel XR versus placebo y Seroquel XR en pacientes adultos con manía aguda, la diferencia en la mejora media del YMRS entre el grupo de adición de litio y el grupo de placebo adicional fue de 2,8 puntos y la diferencia en% de respondedores (definida como una mejora del 50% de en el YMRS) fue del 11% (79% en el grupo de adición de litio frente al 68% en el grupo de complemento placebo).

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

Episodios depresivos mayores en el contexto del trastorno depresivo mayor

Dos estudios a corto plazo (6 semanas) incluyeron pacientes que habían mostrado una respuesta inadecuada a por lo menos un antidepresivo. La adición de 150 mg o 300 mg al día de Seroquel XR, como tratamiento complementario del antidepresivo que estaba

recibiendo el paciente (amitriptilina, bupropión, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina o venlafaxina) demostró ser superior a la monoterapia antidepresiva para reducir los síntomas depresivos, según la puntuación total de mejoría de la escala MADRS (variación de la media de mínimos cuadrados de 2-3.3 puntos frente al placebo).

No se han evaluado la eficacia y la seguridad a largo plazo de Seroquel XR para el tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor; sin embargo, se dispone de información a largo plazo sobre la eficacia y la seguridad de la monoterapia en adultos (véase más adelante).

Se realizaron los siguientes estudios sobre la monoterapia con Seroquel XR, aunque sólo está indicado como tratamiento complementario:

En tres de cuatro estudios a corto plazo (hasta 8 semanas) sobre la monoterapia en pacientes con trastorno depresivo mayor, el tratamiento con dosis de 50 mg, 150 mg y 300 mg al día de Seroquel XR demostró una eficacia superior a la del placebo para reducir los síntomas depresivos, según la puntuación total de la escala de evaluación de la depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) (variación de la media de mínimos cuadrados de 2-4 puntos frente al placebo).

En un estudio de prevención de recidivas con la monoterapia, pacientes con episodios depresivos que habían sido estabilizados con un tratamiento sin enmascaramiento de Seroquel XR durante al menos 12 semanas fueron aleatorizados para recibir Seroquel XR una vez al día o bien un placebo durante un periodo de hasta 52 semanas. La dosis media de Seroquel XR durante la fase aleatorizada fue de 177 mg al día. La incidencia de recidivas fue del 14.2% en los pacientes tratados con Seroquel XR, frente al 34.4% en los pacientes que recibieron el placebo.

En un estudio a corto plazo (9 semanas) en ancianos sin demencia (de 66 a 89 años) con trastorno depresivo mayor, la administración de dosis flexibles de Seroquel XR (entre 50 y 300 mg al día) demostró ser más eficaz que el placebo para reducir síntomas depresivos, según la puntuación total de mejoría de la escala MADRS (variación de la media de mínimos cuadrados de -7.54 frente al placebo). En este estudio, los pacientes asignados al tratamiento con Seroquel XR recibieron 50 mg al día los Días 1-3; la dosis podía aumentarse a 100 mg al día el Día 4, a 150 mg al día el Día 8 y hasta 300 mg al día en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad. La dosis media de Seroquel XR fue de 160 mg al día. Aparte de la incidencia de síntomas extrapiramidales (véanse las secciones "Reacciones adversas" e "Seguridad clínica"), la tolerabilidad de Seroquel XR una vez al día en ancianos fue comparable a la de adultos (de 18 a 65 años). La proporción de pacientes de más de 75 años aleatorizados fue del 19%.

Seguridad clínica

En estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo sobre la esquizofrenia y la manía bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue similar a la registrada con el placebo (esquizofrenia: 7.8% con la quetiapina y 8.0% con el placebo; manía bipolar: 11.2% con la quetiapina y 11.4% con el placebo). En los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo sobre el trastorno depresivo mayor (TDM) y la depresión bipolar, las incidencias de síntomas extrapiramidales fueron mayores con la quetiapina que con el placebo. En los estudios a corto plazo controlados con placebo sobre la depresión bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 8.9% con la quetiapina frente al 3.8% con el placebo. En los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo sobre la monoterapia en el TDM, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 5.4% con Seroquel XR y del 3.2% con el placebo. En un estudio a corto plazo controlado con placebo sobre la monoterapia en ancianos con TDM, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 9.0% con Seroquel XR y del 2.3% con el placebo. Tanto en la depresión bipolar como en el TDM, la incidencia de cada una de las reacciones adversas

(por ejemplo acatisia, desordenes extrapiramidales, tremor, discinesia, distonía, inquietud, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotora y rigidez muscular) fue generalmente baja y no superó el 4% en ningún grupo.

En estudios a corto plazo (de 3 a 8 semanas) controlados con placebo sobre el tratamiento con dosis fijas (de 50 mg a 800 mg al día), el aumento de peso medio de los pacientes tratados con la quetiapina fue de 0.8 kg con la dosis diaria de 50 mg y de 1.4 kg con la de 600 mg (el aumento de peso fue menor con la dosis diaria de 800 mg), frente a 0.2 kg con el placebo. El 5.3% de los pacientes tratados con la dosis diaria de quetiapina de 50 mg y el 15.5% con la de 400 mg presentaron un aumento de peso $\geq 7\%$ (menor aumento con las dosis diarias de 600 y 800 mg), frente al 3.7% de los pacientes tratados con el placebo.

Un estudio aleatorizado de 6 semanas de duración de litio y Seroquel XR versus placebo y Seroquel XR en pacientes adultos con manía aguda indicó que la combinación de Seroquel XR con litio conduce a más eventos adversos (63% versus 48% en Seroquel XR en combinación con placebo). Los resultados de seguridad mostraron una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales notificados en 16,8% de los pacientes del grupo de adición de litio y 6,6% en el grupo de placebo, la mayoría de los cuales consistió en temblor, reportados en 15,6% de los pacientes en el grupo de adición de litio y 4,9% en el grupo de placebo add-on. La incidencia de somnolencia fue mayor en el grupo Seroquel XR con adición de litio (12,7%) en comparación con el grupo Seroquel XR con el grupo placebo add-on (5,5%). Además, un mayor porcentaje de pacientes tratados en el grupo de adición de litio (8,0%) presentaron aumento de peso ($\geq 7\%$) al final del tratamiento en comparación con los pacientes del grupo de placebo add-on (4,7%).

Los estudios a más largo plazo sobre la prevención de recaídas incluyeron un periodo sin enmascaramiento (de 4 a 36 semanas) durante el cual los pacientes recibieron la quetiapina, seguido de un periodo de retirada del medicamento durante el cual los pacientes fueron aleatorizados para recibir la quetiapina o un placebo. Los pacientes aleatorizados a la quetiapina presentaron un aumento de peso medio durante el periodo sin enmascaramiento de 2.56 kg y, para la semana 48 del periodo aleatorizado, un aumento medio de 3.22 kg frente al peso inicial del periodo sin enmascaramiento. Los pacientes aleatorizados al placebo presentaron un aumento de peso medio durante el periodo sin enmascaramiento de 2.39 kg y, para la semana 48 del periodo aleatorizado, un aumento medio de 0.89 kg frente al peso inicial del periodo sin enmascaramiento.

En los estudios controlados con placebo en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, la incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares por 100 años-paciente no fue mayor con la quetiapina que con el placebo.

Considerando todos los estudios a corto plazo controlados con placebo sobre la monoterapia, en los pacientes con un recuento de neutrófilos inicial $\geq 1.5 \times 10^9/L$, la incidencia de recuentos de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/L$ en al menos una ocasión fue del 1.9% en los pacientes tratados con la quetiapina, frente al 1.3% con el placebo. Se observó la misma incidencia de cambios a valores situados entre 0.5 y $1.0 \times 10^9/L$ (0.2%) entre los pacientes tratados con la quetiapina y aquellos que recibieron el placebo. Considerando todos los estudios clínicos (controlados con placebo, sin enmascaramiento, comparativos con un fármaco de referencia), en los pacientes con un recuento de neutrófilos inicial $\geq 1.5 \times 10^9/L$, la incidencia de al menos un recuento de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/L$ fue del 2.9% y la de al menos un recuento $< 0.5 \times 10^9/L$ fue del 0.21% en los pacientes tratados con la 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 T4 total y libre fue máxima en el plazo de las primeras seis 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 T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento.

Cataratas / opacidad del cristalino

En un estudio clínico que comparó el potencial cataratógeno de Seroquel (200-800 mg al día) con el de la risperidona (2-8 mg/día) en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, el porcentaje de aumentos del grado de opacidad del cristalino no fue mayor con Seroquel (4%) que con la risperidona (10%) en los pacientes con una exposición mínima de 21 meses.

Población pediátrica

Eficacia Clínica

La eficacia y la seguridad de Seroquel se investigaron en un estudio de 3 semanas controlado con placebo sobre el tratamiento de la manía (n = 284 pacientes de 10 a 17 años). Alrededor del 45% de la población examinada padecía además trastorno de hiperactividad con déficit de atención. Por otro lado, se llevó a cabo un estudio de 6 semanas controlado con placebo sobre el tratamiento de la esquizofrenia (n = 222 pacientes de 13 a 17 años). En ambos estudios, se excluyeron los pacientes que se sabía que no respondían a Seroquel. El tratamiento con Seroquel se inició con una dosis de 50 mg al día, que se incrementó a 100 mg/día el día 2; posteriormente se ajustó el tratamiento hasta la dosis deseada (400-600 mg/día para la manía y 400-800 mg/día para la esquizofrenia), por incrementos de 100 mg al día administrados dos o tres veces al día.

En el estudio sobre la manía, la diferencia entre las medias de mínimos cuadrados (MC) de la variación de la puntuación total de la escala YMRS frente al valor inicial (fármaco menos placebo) fue de -5.21 con la dosis de 400 mg al día de Seroquel y de -6.56 con la dosis de 600 mg al día. Los porcentajes de respuesta (mejoría de la puntuación de la escala YMRS $\geq 50\%$) fueron del 64% con la dosis de Seroquel de 400 mg al día, del 58% con la dosis de 600 mg al día y del 37% con el placebo.

En el estudio sobre la esquizofrenia, la diferencia entre las medias de mínimos cuadrados (MC) de la variación de la puntuación total de la escala PANSS frente al valor inicial (fármaco menos placebo) fue de -8.16 con la dosis de 400 mg al día de Seroquel y de -9.29 con la dosis de 800 mg al día. Ni la dosis baja (400 mg al día) ni la dosis alta (800 mg al día) de quetiapina fueron superiores al placebo en cuanto al porcentaje de pacientes que mostraron una respuesta (definida como una reducción $\geq 30\%$ de la puntuación total de la escala PANSS frente al valor inicial). Tanto en la manía como en la esquizofrenia, las dosis más altas produjeron porcentajes de respuesta numéricamente menores.

En un tercer ensayo monoterapéutico a corto plazo controlado con placebo con Seroquel XR en niños y adolescentes (10-17 años de edad) con depresión bipolar, no se demostró la eficacia.

Se carece de información sobre el mantenimiento del efecto o la prevención de recidivas en este grupo de edad.

Seguridad Clínica

En los ensayos pediátricos a corto plazo con quetiapina descritos anteriormente, las tasas de EPS en el brazo activo frente al placebo fueron de 12,9% vs 5,3% en el ensayo de esquizofrenia, 3,6% vs. 1,1% en el ensayo de manía bipolar y 1,1% vs. 0% en el ensayo de depresión bipolar. Las tasas de aumento de peso $\geq 7\%$ del peso corporal basal en el brazo activo frente al placebo fueron 17% vs. 2,5% en los ensayos de esquizofrenia y manía bipolar, y 13,7% vs. 6,8% en el ensayo de depresión bipolar. Las tasas de eventos relacionados con el suicidio en el brazo activo vs. placebo fueron 1,4% vs. 1,3% en el ensayo de esquizofrenia, 1,0% vs. 0% en el ensayo de manía bipolar, y 1,1% vs. 0% en el

ensayo de depresión bipolar. Durante una fase prolongada de seguimiento posterior al tratamiento del ensayo de depresión bipolar, hubo dos eventos adicionales relacionados con el suicidio en dos pacientes; uno de estos pacientes estaba en quetiapina en el momento del evento.

Seguridad a largo plazo

Una extensión sin enmascaramiento de 26 semanas de los estudios sobre el tratamiento agudo (n=380 pacientes), en la que se administraron dosis flexibles de Seroquel de 400 a 800 mg al día, proporcionó información adicional sobre la seguridad. Se notificaron elevaciones de la presión arterial en niños y adolescentes, y la frecuencia de aumento del apetito y del peso, de síntomas extrapiramidales y de elevaciones de las concentraciones séricas de prolactina fue mayor en los niños y adolescentes que en los adultos (véanse las secciones “Advertencias y precauciones especiales de uso” y “Reacciones adversas”). Con respecto al aumento de peso, al ajustar para el crecimiento normal a largo plazo, se utilizó un aumento de al menos 0,5 desviación estándar respecto al valor basal en el Índice de Masa Corporal (IMC) como medida de un cambio clínicamente significativo; el 18,3% de los pacientes tratados con quetiapina durante al menos 26 semanas cumplieron este criterio.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

La quetiapina es bien absorbida después de la administración oral. Seroquel XR alcanza las concentraciones plasmáticas máximas de quetiapina y norquetiapina a aproximadamente 6 horas después de su administración (T_{max}). Las concentraciones molares máximas en estado estacionario del metabolito activo norquetiapina son 35% de las observadas para la quetiapina.

La farmacocinética de quetiapina y norquetiapina es lineal y proporcional a la dosis para dosis de hasta 800 mg administradas una vez al día. Cuando Seroquel XR administrado una vez al día se compara con la misma dosis diaria total de fumarato de quetiapina de liberación inmediata (liberación inmediata de Seroquel) administrada dos veces al día, el área bajo la curva de concentración plasmática tiempo (AUC) es equivalente, pero la concentración plasmática máxima (C_{max}) es 13% menor a estado estable. Cuando Seroquel XR se compara con la liberación inmediata de Seroquel, el AUC del metabolito norquetiapina es 18% menor.

En un estudio que examina los efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad de la quetiapina, se encontró que una comida alta en grasa produce incrementos estadísticamente significativos en la C_{max} Seroquel XR y el AUC de aproximadamente 50% y 20% respectivamente. No se puede excluir que el efecto de una comida alta en grasa en la formulación pueda ser mayor. En comparación, una comida ligera no tuvo ningún efecto significativo en la C_{max} o AUC de la quetiapina. Se recomienda tomar Seroquel XR una vez al día sin alimentos.

Distribución

La quetiapina se une aproximadamente al 83% a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

La quetiapina se metaboliza ampliamente por el hígado, con el compuesto paterno que representa menos del 5% del material relacionado con el fármaco inalterado en la orina o las heces, tras la administración de quetiapina radiomarcada.

Investigaciones in vitro establecieron que el CYP3A4 es la enzima principal responsable del metabolismo mediado por el citocromo P450 de la quetiapina. La norquetiapina se forma y elimina principalmente a través de CYP3A4.

Se encontró que la quetiapina y varios de sus metabolitos (incluida la norquetiapina) eran inhibidores débiles del citocromo P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 in vitro. La inhibición de CYP in vitro solo se observa a concentraciones de aproximadamente 5 a 50 veces mayor que las observadas en un rango de dosis de 300 a 800 mg/día en humanos. Sobre la base de estos resultados in vitro, es poco probable que la administración conjunta de quetiapina con otros medicamentos dé lugar a la inhibición clínicamente significativa del metabolismo mediado por el citocromo P450 del otro fármaco. De estudios en animales, parece que la quetiapina puede inducir enzimas del citocromo P450. Sin embargo, en un estudio de interacción específico en pacientes psicóticos, no se encontró un aumento en la actividad del citocromo P450 después de la administración de quetiapina.

Eliminación

La semivida de eliminación de la quetiapina y la norquetiapina son aproximadamente 7 y 12 horas, respectivamente. Aproximadamente el 73% de un fármaco radiomarcado se excretó en la orina y el 21% en las heces, con menos del 5% de la radiactividad total que representaba material relacionado con el fármaco inalterado. La fracción media de dosis molar de quetiapina libre y del metabolito activo del plasma humano norquetiapina es < 5% excretada en la orina.

Poblaciones especiales

Género

La farmacocinética de la quetiapina no difiere entre hombres y mujeres.

Adultos mayores

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

El aclaramiento plasmático medio de quetiapina disminuye con aproximadamente un 25% en personas con insuficiencia hepática conocida (cirrosis alcohólica estable). Dado que la quetiapina es ampliamente metabolizada por el hígado, se esperan niveles plasmáticos elevados en la población con insuficiencia hepática. Pueden ser necesarios ajustes de dosis en estos pacientes (ver sección "Posología y método de administración").

Población pediátrica

Se recogieron datos farmacocinéticos en 9 niños de 10 a 12 años de edad y en 12 adolescentes tratados con 400 mg de quetiapina (Seroquel) dos veces al día. En el estado de equilibrio, las concentraciones plasmáticas del compuesto original, quetiapina, normalizadas en función de la dosis en niños y adolescentes (10-17 años) fueron en general similares a las observadas en adultos, aunque la C_{max} medida en niños se situó en el límite superior del intervalo registrado en adultos. El ABC y la C_{max} del metabolito activo, norquetiapina, aumentaron respectivamente un 62% y un 49% en niños (10-12 años) y un 28% y un 14% en adolescentes (13-17 años), con respecto a adultos.

Se carece de información sobre Seroquel XR en niños y adolescentes.

Datos de toxicidad preclínica

No se encontraron signos de poder genotóxico en una serie de estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo. En animales de laboratorio con grados de exposición clínicamente

pertinentes, se observaron las siguientes desviaciones, que aún no han sido confirmadas por la investigación clínica a largo plazo:

En ratas, se ha observado un depósito de pigmento en la tiroides; en macacos de Java (*Macaca fascicularis*), hipertrofia de las células foliculares tiroideas, disminución de las concentraciones plasmáticas de T_3 , disminución de la concentración de hemoglobina y disminución de los recuentos de eritrocitos y de leucocitos; y en perros, opacidad del cristalino y cataratas (sobre la cuestión de las cataratas y la opacidad del cristalino, véase la sección "Propiedades farmacodinámicas").

En un estudio de toxicidad embriofetal en conejos se incrementó la incidencia fetal de flexión carpal/tarsal. Este efecto se produjo en presencia de efectos maternos evidentes, como la reducción del aumento de peso corporal. Estos efectos fueron evidentes a niveles de exposición materna similares o ligeramente superiores a los de humanos a la dosis terapéutica máxima. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para los humanos.

En un estudio de fertilidad en ratas, se observó una reducción marginal de la fertilidad masculina y pseudoembarazo, periodos prolongados de diestro, aumento del intervalo precoital y reducción de la tasa de embarazo. Estos efectos están relacionados con niveles elevados de prolactina y no son directamente relevantes para los seres humanos debido a las diferencias de especies en el control hormonal de la reproducción.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto: No procede.

Fecha de aprobación/revisión del texto: 31 de enero de 2023.