

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	SEROQUEL® 200 mg (Quetiapina)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta revestida
<b>Fortaleza:</b>	200 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 blísteres de PVC blanco opaco/AL con 10 tabletas revestidas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	AZTRAZENECA UK LIMITED, Luton, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte.
<b>Fabricante, país:</b>	1- ASTRAZENECA UK LIMITED, Cheshire, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte. 2- ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS LP, Newark, Estados Unidos de América. 3- ASTRAZENECA S.A. DE C.V., Ciudad de México, México. (Acondicionador primario y secundario).
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	1551
<b>Fecha de Inscripción:</b>	5 de mayo de 2000
<b>Composición:</b>	
Cada tableta revestida contiene:	
Quetiapina (eq. a 230,26 mg de fumarato de quetiapina)	200,0 mg
Lactosa monohidratada	41,40 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Seroquel está indicado para el tratamiento de:

Esquizofrenia

Trastorno bipolar, que incluye:

Episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar

Episodios depresivos mayores asociados con el trastorno bipolar

Prevención de recidivas en pacientes con trastorno bipolar cuyos episodios maníacos, mixtos o depresivos han respondido al tratamiento con la quetiapina.

### 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 (véase también la sección "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

## **Precauciones:**

Ver Precauciones.

## **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Dado que Seroquel tiene varias indicaciones, al considerar el perfil de seguridad debe tenerse en cuenta el diagnóstico y la dosis administrada a cada paciente.

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años)

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 y síntomas extrapiramidales) y se identificó uno que no se había observado anteriormente en adultos (elevaciones de la presión arterial). También se han observado variaciones de las pruebas de la función tiroidea 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 tratados con la quetiapina, ésta se asoció con un aumento de la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) frente al placebo en pacientes esquizofrénicos o con manía bipolar (véase la sección "Reacciones adversas").

Suicidio / ideas suicidas o deterioro clínico

En el trastorno bipolar, 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.

Seroquel está indicado 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 el trastorno depresivo mayor. 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).

#### 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 "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

La discinesia tardía es un síndrome potencialmente irreversible de movimientos discinéticos involuntarios que puede manifestarse en pacientes tratados con antipsicóticos, entre ellos la quetiapina. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o de suspender la administración de Seroquel. 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, la somnolencia apareció generalmente en los 3 primeros días de tratamiento y fue generalmente de intensidad leve a moderada. Los pacientes con depresión bipolar que presenten somnolencia intensa 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. El tratamiento con la quetiapina se ha asociado con hipotensión ortostática y mareos consecuentes (véase la sección "Reacciones adversas") que, 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.

#### Efectos cardiovasculares

Seroquel debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o enfermedades vasculares cerebrales conocidas, o con otros estados que predisponen a la hipotensión.

La quetiapina puede provocar hipotensión ortostática, en particular durante el periodo inicial de ajuste de la dosis; esto es más frecuente en los pacientes de edad avanzada que en los pacientes más jóvenes. Si esto sucede, conviene considerar una reducción de la dosis o un aumento de la dosis más progresivo. Puede considerarse la posibilidad de ajustar la dosis más lentamente en pacientes con afecciones cardiovasculares subyacentes.

#### Síndrome de apnea del sueño

El síndrome de apnea del sueño se informó en pacientes que utilizaron 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 Seroquel 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 creatinfosfocinasa. En tal caso, debe suspenderse la administración de Seroquel y aplicarse un tratamiento médico adecuado.

#### Neutropenia grave y agranulocitosis

Durante los ensayos clínicos de quetiapina se notificaron casos de neutropenia grave ( $<0.5 \times 10^9/L$ ). La mayoría de ellos tuvieron lugar durante los primeros meses del tratamiento con quetiapina 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 preexistente 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  $<1.0 \times 10^9/L$ . Los pacientes deben ser objeto de observación para detectar posibles signos y síntomas de infección, y debe vigilarse su recuento de neutrófilos (hasta superar  $1.5 \times 10^9/L$ ) (véase la sección “Propiedades farmacodinámicas”).

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 ej., 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)

Norquetiapina, un metabolito activo de la quetiapina, tiene afinidad moderada a fuerte con varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a que la RAM tenga 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 debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que tienen efectos anticolinérgicos (muscarínicos). La quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que tengan un diagnóstico actual o antecedentes previos de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o afecciones relacionadas, presión intraocular aumentada o glaucoma de ángulo cerrado. (Consulte las secciones Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, Efectos no deseados, Sobredosis, Propiedades farmacodinámicas).

#### Interacciones

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

La coadministración de Seroquel 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 la eficacia de Seroquel. En los pacientes que reciben un inductor de las enzimas hepáticas, el tratamiento con Seroquel 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.

#### Riesgo metabólico

Dado que en los estudios clínicos se han observado alteraciones del peso, de la glucemia (véase el apartado “Hiperglucemia”) y de los lípidos, los pacientes (inclusive aquellos con valores iniciales normales) podrían experimentar un deterioro de su perfil de riesgos metabólicos, el cual debe ser objeto de un tratamiento clínico adecuado (véase la sección “Reacciones adversas”).

#### 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; sin

embargo, no se ha establecido una relación de causa y efecto con la quetiapina. El tratamiento con quetiapina se debe replantear en pacientes que presuntamente tienen cardiomiopatía o miocarditis.

#### 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”).

#### 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. Pacientes de edad avanzada con psicosis asociadas con demencia

Seroquel 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 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. Sin embargo, en dos estudios de 10 semanas controlados con placebo sobre el tratamiento con Seroquel 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 Seroquel 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. Estos datos no permitieron establecer una relación de causa y efecto entre el tratamiento con Seroquel y la muerte de pacientes de edad avanzada con demencia.

#### Efectos hepáticos

Ante el desarrollo de ictericia deberá suspenderse el tratamiento con Seroquel. Disfagia

Con quetiapina se han notificado casos de disfagia (véase la sección “Reacciones adversas”) y aspiración. Aunque no se ha establecido una relación de causa y efecto con la neumonía por aspiración, quetiapina debe emplearse con precaución en los pacientes predispuestos a ella.

#### 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.

## Lactosa

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

## Información complementaria

Se dispone de escasa información sobre la asociación de Seroquel 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.

## Efectos indeseables:

Las reacciones adversas más frecuentes de la quetiapina consisten en somnolencia, mareo, boca seca, astenia leve, estreñimiento, taquicardia, hipotensión ortostática y dispepsia.

Al igual que otros antipsicóticos, la quetiapina se ha asociado con aumento de peso, síncope, síndrome maligno por neurolepticos, leucocitopenia, neutropenia y edema periférico.

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). Las reacciones adversas se clasifican en las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1000, <1/100), raras (>1/10000, <1/1000) y muy raras (< 1/10000).

## Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes:	Disminución de la hemoglobina <sup>23</sup>
Frecuentes:	Leucopenia <sup>1,29</sup> , disminución del recuento de neutrófilos, aumento del recuento de eosinófilos <sup>28</sup>
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas <sup>14</sup>
Raros:	Agranulocitosis <sup>27</sup>
Frecuencia desconocida:	Neutropenia <sup>1</sup>

## Trastornos del sistema inmunitario

Poco frecuentes:	Hipersensibilidad (incluidas reacciones cutáneas alérgicas)
Muy raros:	Reacción anafiláctica <sup>6</sup>

## Trastornos endocrinos

Frecuentes:	Hiperprolactinemia <sup>16</sup> , disminuciones de T4 total <sup>25</sup> , disminuciones de T4 libre <sup>25</sup> , disminuciones de T3 total <sup>25</sup> , aumentos de TSH <sup>25</sup>
-------------	--

Poco frecuentes:	Disminuciones de T3 libre <sup>25</sup> , hipotiroidismo <sup>22</sup>
Muy raros:	Secreción inadecuada de vasopresina
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Elevaciones de las concentraciones séricas de triglicéridos <sup>11,31</sup> , elevaciones del colesterol total (principalmente del colesterol de LDL) <sup>12,31</sup> , disminuciones del colesterol de HDL <sup>18,31</sup> , aumento de peso <sup>9,31</sup>
Frecuentes:	Aumento del apetito, aumento de la glucemia hasta niveles hiperglucémicos <sup>7,31</sup>
Poco frecuentes:	Hiponatremia <sup>20</sup> , diabetes <sup>1,5,6</sup>
Raros:	Síndrome metabólico <sup>30</sup>
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Sueños anormales y pesadillas. Ideas suicidas y conducta suicida <sup>21</sup> .
Raros:	Sonambulismo y otras reacciones afines como somniloquia y trastornos alimentarios relacionados con el sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Mareos <sup>4,17</sup> , somnolencia <sup>2,17</sup> , cefalea, síntomas extrapiramidales <sup>1, 13</sup>
Frecuentes:	Disartria
Poco frecuentes:	Convulsiones <sup>1</sup> , síndrome de las piernas inquietas, discinesia tardía <sup>1,6</sup> , síncope <sup>4,17</sup>
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Taquicardia <sup>4</sup> , palpitaciones <sup>24</sup>
Poco frecuentes:	Prolongación del intervalo QT <sup>1,13,19</sup> , bradicardia <sup>33</sup>
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Vista borrosa
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión ortostática <sup>4,17</sup>
Raros:	Tromboembolia venosa <sup>1</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Frecuentes:	Disnea <sup>22</sup>
Poco frecuentes:	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Xerostomía
Frecuentes:	Estreñimiento, dispepsia, vómito <sup>26</sup>

Poco frecuentes:	Disfagia <sup>8</sup>
Raros:	Pancreatitis <sup>1</sup> , obstrucción/oclusión intestinal
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Elevaciones de las transaminasas (ALT, AST) <sup>3</sup> , elevaciones de las concentraciones de $\gamma$ -GT <sup>3</sup>
Raros:	Ictericia <sup>6</sup> , hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raros:	Edema angioneurótico <sup>6</sup> , síndrome de Stevens-Johnson <sup>6</sup>
Frecuencia desconocida:	Necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes: Retención urinaria	
Muy raros:	Rabdomiólisis
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	
Frecuencia desconocida:	Síndrome de abstinencia neonatal <sup>32</sup>
Trastornos del sistema reproductor y de la mama	
Muy frecuentes:	Disfunción sexual
Raros:	Priapismo, galactorrea, ginecomastia, trastorno menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Síntomas de abstinencia (retirada del medicamento) <sup>1,10</sup>
Frecuentes:	Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, fiebre
Raros:	Síndrome maligno por neurolépticos <sup>1</sup> , hipotermia
Exploraciones complementarias	
Raros:	Elevaciones de las concentraciones sanguíneas de creatinfosfocinasa <sup>15</sup>

(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 alfa1, 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) Se han notificado casos muy raros de exacerbación de una diabetes preexistente.

(6) El cálculo de la frecuencia de estas reacciones adversas se basa únicamente en datos obtenidos después de la comercialización del producto.

(7) Glucemia en ayunas  $\square$  126 mg/dl ( $\geq$  7.0 mmol/L) o glucemia posprandial  $\square$  200 mg/dl ( $\geq$  11.1 mmol/L) al menos en una ocasión.

(8) El aumento de la incidencia de disfagia con la quetiapina frente al placebo se observó únicamente en los estudios clínicos sobre la depresión bipolar.

(9) Aumento de peso  $\geq$  7% con respecto al valor inicial. Ocurre principalmente durante las primeras semanas de tratamiento en los adultos.

(10) 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.

(11) Triglicéridos  $\geq$  200 mg/dl ( $\geq$  2.258 mmol/L) (pacientes  $\geq$  18 años) o  $\geq$  150 mg/dl ( $\geq$  1.694 mmol/L) (pacientes  $<$  18 años) al menos en una ocasión.

(12) Colesterol  $\geq$  240 mg/dl ( $\geq$  6.2064 mmol/L) (pacientes  $\geq$  18 años) o  $\geq$  200 mg/dl ( $\geq$  5.172 mmol/L) (pacientes  $<$  18 años) al menos en una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol de LDL  $\geq$  30 mg/dl ( $\geq$  0.769 mmol/L). La variación media en los pacientes que presentaron este aumento fue de 41.7 mg/dl ( $\geq$  1.07 mmol/L).

(13) Véase el texto más adelante.

(14) Recuento de plaquetas  $\leq$  100 x 10<sup>9</sup>/L al menos en una ocasión.

(15) 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.

(16) Concentraciones de prolactina (pacientes  $>$ 18 años):  $>$  20  $\mu$ g/L ( $>$  869.56 pmol/L) en los varones y  $>$  30  $\mu$ g/L ( $>$  1304.34 pmol/L) en las mujeres en algún momento.

(17) Puede provocar caídas.

(18) 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.

(19) 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.

(20) Cambio de un valor  $>$ 132 mmol/L a un valor  $<$  132 mmol/L al menos en una ocasión.

(21) 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”).

(22) Véase la sección “Propiedades farmacodinámicas”.

(23) 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.

(24) Estos casos se produjeron frecuentemente con un cuadro de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática y/o afección cardíaca o respiratoria subyacente.

(25) 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 T4 total, T4 libre, T3 total y T3 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.

(26) Basado en el aumento de la incidencia de vómito en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años).

(27) 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.

(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 eosinófilos se definen de la siguiente manera: recuento  $\geq 1 \times 10^9$  células/L en algún momento.

(29) 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.

(30) Basado en las reacciones adversas de síndrome metabólico notificadas en todos los estudios clínicos sobre la quetiapina.

(31) 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”).

(32) Véase la sección “Fecundidad, embarazo y lactancia”.

(33) 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.

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”).

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

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. Las reacciones adversas se clasifican en las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ( $>1/10$ ), frecuentes ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ), raras ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ) y muy raras ( $<1/10000$ ).

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes:

Aumento del apetito

## Exploraciones complementarias

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

## Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes:

Síntomas extrapiramidales<sup>3</sup>

Frecuentes: Síncope

## Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración

Frecuentes: Irritabilidad<sup>4</sup>

## Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Rinitis

## Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Vómitos

(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) Véase la sección "Propiedades farmacodinámicas".

(4) 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 puede administrarse con o sin alimentos.

### Adultos

Tratamiento de la esquizofrenia: Seroquel debe administrarse dos veces al día. La dosis diaria total durante los primeros 4 días de tratamiento es de 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4).

Del Día 4 en adelante, la dosis debe ajustarse hasta alcanzar la dosis eficaz normal de 300 a 450 mg al día. En función de la respuesta clínica de cada paciente y de la tolerabilidad, la dosis puede ajustarse entre 150 y 750 mg al día.

Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar: Seroquel debe administrarse dos veces al día. En monoterapia o en complemento de estabilizadores del humor, la dosis diaria total durante los primeros 4 días de tratamiento es de 100 mg (Día 1), 200 mg (Día 2), 300 mg (Día 3) y 400 mg (Día 4). La dosis puede ajustarse hasta un máximo de 800 mg al día en el Día 6, mediante incrementos de hasta 200 mg al día.

La dosis puede ajustarse entre 200 y 800 mg al día en función de la respuesta clínica de cada paciente y de la tolerabilidad. La dosis eficaz usual se sitúa entre 400 y 800 mg al día. Tratamiento de episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar: Seroquel debe administrarse una vez al día 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, es posible que la dosis de 600 mg sea beneficiosa en algunos pacientes individuales. Los estudios clínicos han indicado que en ciertos pacientes en los que se temen problemas de tolerancia, puede considerarse una reducción de la dosis hasta un mínimo de 200 mg. El tratamiento de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar debe ser instaurado por médicos experimentados en el trastorno bipolar.

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 la quetiapina deben continuar con la misma dosis. La dosis puede ajustarse entre 300 mg y 800 mg al día administrados en dos tomas diarias, en función de la respuesta clínica del paciente y de la tolerabilidad. En el tratamiento de mantenimiento es importante utilizar la mínima dosis eficaz. Pacientes de edad avanzada

Al igual que otros antipsicóticos, Seroquel debe usarse con precaución en personas de edad avanzada, en particular durante el periodo inicial de tratamiento. Los pacientes de edad avanzada deben empezar el tratamiento con una dosis de Seroquel de 25 mg al día, aumentándola diariamente por incrementos de 25 a 50 mg hasta alcanzar la dosis eficaz. Con respecto a pacientes jóvenes, podría ser necesario aumentar la dosis más lentamente y reducir la dosis terapéutica diaria, en función de la respuesta clínica de cada paciente y la tolerabilidad. La depuración plasmática media de la quetiapina disminuyó entre un 30% y un 50% en ancianos con respecto a pacientes más jóvenes.

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

#### Niños y adolescentes

Seroquel no está indicado 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 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 25 mg al día. La dosis debe aumentarse diariamente por incrementos de 25 a 50 mg al día hasta alcanzar la dosis eficaz, en función de la respuesta clínica de cada paciente y la tolerabilidad.

"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, la somnolencia apareció generalmente en los 3 primeros días de tratamiento y fue generalmente de intensidad leve a moderada. Los pacientes con depresión bipolar que presenten somnolencia intensa 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. El tratamiento con la quetiapina se ha asociado con hipotensión ortostática y mareos consecuentes (véase la sección “Reacciones adversas”) que, 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.

#### Efectos cardiovasculares

Seroquel debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o enfermedades vasculares cerebrales conocidas, o con otros estados que predisponen a la hipotensión.

La quetiapina puede provocar hipotensión ortostática, en particular durante el periodo inicial de ajuste de la dosis; esto es más frecuente en los pacientes de edad avanzada que en los pacientes más jóvenes. Si esto sucede, conviene considerar una reducción de la dosis o un aumento de la dosis más progresivo. Puede considerarse la posibilidad de ajustar la dosis más lentamente en pacientes con afecciones cardiovasculares subyacentes.

#### Síndrome de apnea del sueño

El síndrome de apnea del sueño se informó en pacientes que utilizaron 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

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 ej., 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)

Norquetiapina, un metabolito activo de la quetiapina, tiene afinidad moderada a fuerte con varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a que la RAM tenga 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 debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos que tienen efectos anticolinérgicos (muscarínicos). La quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que tengan un diagnóstico actual o antecedentes previos de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o afecciones relacionadas, presión intraocular aumentada o glaucoma de ángulo cerrado. (Consulte las secciones Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, Efectos no deseados, Sobredosis, Propiedades farmacodinámicas). En los estudios clínicos controlados no se encontró ninguna diferencia en la incidencia de convulsiones entre los pacientes tratados con Seroquel 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 creatinfosfocinasa. En tal caso, debe suspenderse la administración de Seroquel y aplicarse un tratamiento médico adecuado.

## Neutropenia grave y agraulocitosis

Durante los ensayos clínicos de quetiapina se notificaron casos de neutropenia grave ( $<0.5 \times 10^9/L$ ). La mayoría de ellos tuvieron lugar durante los primeros meses del tratamiento con quetiapina 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 preexistente 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  $<1.0 \times 10^9/L$ . Los pacientes deben ser objeto de observación para detectar posibles signos y síntomas de infección, y debe vigilarse su recuento de neutrófilos (hasta superar  $1.5 \times 10^9/L$ ) (véase la sección “Propiedades farmacodinámicas”).

## **Interacción con otros productos medicinales 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 con otros medicamentos de acción central y con el alcohol.

Debe actuar con precaución cuando trate con pacientes que estén recibiendo otros medicamentos que tienen efectos anticolinérgicos (muscarínicos) (consulte las advertencias especiales y uso).

La principal enzima del citocromo P450 responsable del metabolismo de la quetiapina es la forma CYP3A4. 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 Seroquel. La coadministración de Seroquel 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 Seroquel 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 Seroquel 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.

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 QTc. 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:**

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la quetiapina durante el embarazo humano. Hasta la fecha no se han encontrado indicios de efectos perjudiciales en ensayos en animales, si bien no se han investigado posibles efectos oculares en los fetos. Por lo tanto, la quetiapina sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios esperados justifican los riesgos potenciales. Después de embarazos durante los cuales se administró quetiapina, se observaron síntomas de abstinencia en los recién nacidos.

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, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastorno de la nutrición. Por consiguiente, los recién nacidos deben ser objeto de una estricta vigilancia.

Se han publicado algunos informes sobre la excreción de la quetiapina en la leche humana, aunque el grado de excreción no fue constante. Por lo tanto, debe recomendarse a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con la quetiapina.

#### **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 y provocar somnolencia. Por lo tanto, se debe avisar a los Translation of Seroquel IR 25mg 100mg 200mg & 300mg Página 11 de 20 pacientes que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que hayan determinado su sensibilidad a estos efectos.

#### **Sobredosis:**

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.

Se han notificado desenlaces mortales en estudios clínicos tras una sobredosis aguda de 13.6 gramos y durante la experiencia posterior a la comercialización con dosis de tan solo 6

gramos de Seroquel sin otros fármacos. No obstante, también se han notificado casos de pacientes que sobrevivieron a sobredosis agudas de hasta 30 gramos.

Durante la experiencia posterior a la comercialización se han notificado casos de sobredosis de quetiapina sola que condujeron a la muerte o a coma. Además, se han señalado los siguientes acontecimientos en el contexto de una sobredosis de quetiapina en monoterapia: prolongación del intervalo QT, convulsiones, estado epiléptico, rabdomiólisis, depresión respiratoria, retención de orina, confusión, delirio y/o agitación.

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.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos

Clasificación terapéutica: N05A H04

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 (5HT<sub>2</sub>) y por los receptores de dopamina D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>. Se considera que esta combinación de efectos antagonistas en los receptores y de una mayor selectividad hacia los receptores 5HT<sub>2</sub> con respecto a los receptores de D<sub>2</sub> 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 afinidad alta por los receptores histaminérgicos y adrenérgicos alfa<sub>1</sub> y una afinidad moderada por los receptores alfa<sub>2</sub>. 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 XR como antidepresivo.

#### Efectos farmacodinámicos

La quetiapina produce resultados positivos en los ensayos de actividad antipsicótica, como por ejemplo el ensayo de evitación condicionada. Asimismo, invierte 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.

Se desconoce el grado de contribución del metabolito, norquetiapina, a la actividad farmacológica de Seroquel en el ser humano.

#### Eficacia clínica Esquizofrenia

Los resultados de tres estudios clínicos controlados con placebo en pacientes esquizofrénicos, uno de los cuales empleó dosis de Seroquel entre 75 y 750 mg al día, no revelaron diferencia alguna entre Seroquel y el placebo en la incidencia de síntomas extrapiramidales o el uso concomitante de anticolinérgicos. No se ha demostrado la eficacia a largo plazo de Seroquel en la prevención de recidivas esquizofrénicas en estudios clínicos enmascarados. En estudios sin enmascaramiento realizados en pacientes esquizofrénicos, la quetiapina fue eficaz para mantener la mejoría clínica al continuar el tratamiento en los pacientes que mostraron una respuesta inicial, lo cual indica una cierta eficacia a largo plazo.

#### Trastorno bipolar

En cuatro estudios controlados con placebo que evaluaron dosis de Seroquel de hasta 800 mg al día para el tratamiento de la manía asociada con el trastorno bipolar (dos estudios sobre la monoterapia y dos estudios sobre Seroquel en complemento del tratamiento con litio o valproato semisódico), no se observaron diferencias entre los grupos de Seroquel y del placebo en la incidencia de síntomas extrapiramidales o el uso concomitante de anticolinérgicos.

Los estudios clínicos han demostrado que Seroquel es eficaz en el tratamiento de los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia. En un estudio comparativo con la clorpromazina y en dos estudios comparativos con el haloperidol, Seroquel mostró una eficacia similar a corto plazo.

Los estudios clínicos demostraron que, tanto en monoterapia como en forma de un tratamiento complementario, Seroquel es eficaz para reducir los síntomas maníacos en pacientes con trastorno bipolar. En la última semana, la mediana de la dosis de Seroquel fue en promedio de aproximadamente 600 mg al día en los pacientes que respondieron al tratamiento, y se situó entre 400 y 800 mg al día en alrededor del 85% de ellos. En cuatro ensayos clínicos en pacientes con episodios depresivos asociados al trastorno bipolar I o al trastorno bipolar II, con y sin ciclos rápidos, el 51% de los pacientes tratados con la quetiapina consiguieron una mejoría de al menos un 50% de la puntuación total de la escala MADRS después de 8 semanas, frente al 37% de los pacientes que recibieron el placebo. El efecto antidepresivo de Seroquel fue significativo el Día 8 (semana 1). Se observaron menos

episodios de manía durante el tratamiento con Seroquel que con el placebo. Al continuar el tratamiento, se mantuvo el efecto antidepresivo de Seroquel (duración media del tratamiento: 30 semanas). Seroquel redujo un 49% el riesgo de episodios recurrentes de alteración del humor (manía y depresión). Seroquel fue superior al placebo para tratar los síntomas de ansiedad asociados con la depresión bipolar, según la evaluación basada en la variación media de la puntuación total de la escala HAM-A entre el inicio del estudio y la semana 8.

En un estudio a largo plazo (hasta 2 años de tratamiento, duración media de la exposición a la quetiapina: 191 días) que evaluó la prevención de recidivas en pacientes con episodios maníacos, depresivos o mixtos, la quetiapina fue superior al placebo para prolongar el tiempo hasta la recidiva de episodios de alteración del humor de cualquier tipo (episodio maníaco, mixto o depresivo) en pacientes con trastorno bipolar I. Los números de pacientes que presentaron un episodio de alteración del humor fueron de 91 (22.5%) en el grupo de la quetiapina, 208 (51.5%) en el grupo placebo y 95 (26.1%) en el grupo tratado con litio. En los pacientes que respondieron a la quetiapina, al comparar la continuación del tratamiento con la quetiapina con el cambio al tratamiento con litio, los resultados indicaron que el cambio al litio no parece asociarse con una prolongación del tiempo transcurrido hasta la recidiva de un episodio de alteración del humor.

En dos estudios sobre la prevención de recidivas que evaluaron la asociación de Seroquel con estabilizadores del humor en pacientes con episodios maníacos, depresivos o mixtos, la combinación con Seroquel fue superior a la monoterapia con estabilizadores del humor para prolongar el tiempo hasta la recidiva de episodios de alteración del humor de cualquier tipo (maníaco, mixto o depresivo). El riesgo de recidiva disminuyó un 70%. Seroquel se administró dos veces al día hasta alcanzar una dosis diaria total de 400 a 800 mg en combinación con litio o valproato.

#### 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 (p.ej. acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, discinesia, distonía, desasosiego, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotora y rigidez muscular) 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. Los estudios a más largo plazo sobre la prevención de recidivas 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. En los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo sobre la administración de dosis fijas, el tratamiento con la quetiapina se asoció con disminuciones de las concentraciones de hormonas tiroideas en función de la dosis. En los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo, se registró la siguiente incidencia de cambios de posible importancia clínica de las concentraciones de hormonas tiroideas: T4 total: 3.4% con la quetiapina frente al 0.6% con el placebo; T4 libre: 0.7% con la quetiapina frente al 0.1% con el placebo; T3 total: 0.54% con la quetiapina frente al 0.0% con el placebo; y T3 libre: 0.2% con la quetiapina frente al 0.0% con el placebo. La incidencia de cambios de la TSH fue del 3.2% con la quetiapina frente al 2.7% con el placebo. En los estudios a corto plazo sobre la monoterapia controlados con placebo, la incidencia de cambios recíprocos de posible importancia clínica de la T3 y la TSH fue del 0.0% tanto con la quetiapina como con el placebo, mientras que en el caso de la T4 y la TSH, fue del 0.1% con la quetiapina frente al 0.0% con el placebo. Estas variaciones de las concentraciones de hormonas tiroideas no suelen asociarse con hipotiroidismo sintomático. La disminución de las concentraciones de T4 total y libre alcanzó su máximo en las primeras seis semanas de tratamiento con la quetiapina, y no se observó una reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En casi todos los casos, los efectos en la T4 total y libre fueron reversibles después de la suspensión del tratamiento con la quetiapina, independientemente de su duración. En los ocho pacientes en los que se midieron las concentraciones de TBG, éstas no cambiaron.

#### 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) 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.

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años) 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.

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

#### Síntomas extrapiramidales

En un estudio clínico a corto plazo controlado con placebo sobre la monoterapia, en adolescentes esquizofrénicos (de 13 a 17 años), la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 12.9% con la quetiapina y del 5.3% con el placebo, aunque la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo, acatisia, temblor, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, desasosiego, hiperactividad psicomotora, rigidez muscular y discinesia) no superó el 4.1% en ninguno de los grupos. En un estudio controlado con placebo a corto plazo sobre la monoterapia en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) con manía bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 3.6% con la quetiapina y del 1.1% con el placebo. En un estudio a largo plazo sin enmascaramiento sobre la esquizofrenia y la manía bipolar, la incidencia agregada de SEP que surgieron durante el tratamiento fue del 10%.

#### Aumento de peso

En los estudios clínicos a corto plazo en la población pediátrica (de 10 a 17 años), el 17% de los pacientes tratados con la quetiapina y el 2.5% de los que recibieron un placebo presentaron un aumento de peso  $\geq$  7%. Tras efectuar el ajuste correspondiente al crecimiento normal a largo plazo, se utilizó un aumento de al menos 0.5 desviación estándar con respecto al valor inicial del índice de masa corporal (IMC) para definir una variación de importancia clínica: el 18.3% de los pacientes tratados con la quetiapina durante un periodo de al menos 26 semanas cumplieron este criterio. Suicidio / ideas suicidas y deterioro clínico

En los estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo que se efectuaron en pacientes pediátricos esquizofrénicos, la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio fue del 1.4% (2/147) con la quetiapina y del 1.3% (1/75) con el placebo en los

pacientes menores de 18 años. En los estudios clínicos 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) con la quetiapina y del 0% (0/90) con el placebo en los pacientes menores de 18 años.

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

La quetiapina muestra una buena absorción y un amplio metabolismo después de la administración oral. La administración con alimentos no afecta considerablemente la biodisponibilidad de la quetiapina. La quetiapina se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 83%. Las concentraciones molares del metabolito activo norquetiapina en el estado de equilibrio son del 35% de las concentraciones de quetiapina. Las vidas medias de eliminación de la quetiapina y de la norquetiapina son de aproximadamente 7 y 12 horas, respectivamente.

Los estudios clínicos demostraron que Seroquel es eficaz cuando se administra dos veces al día. Esto fue confirmado por los resultados de un estudio de tomografía por emisión de positrones (PET) que determinó que la ocupación de los receptores de quetiapina, 5HT<sub>2</sub> y dopamina D<sub>2</sub> se mantiene durante un periodo de hasta 12 horas tras la administración de la quetiapina. La farmacocinética de la quetiapina y de la norquetiapina son lineales en el intervalo de dosis aprobado y la quetiapina presenta las mismas propiedades farmacocinéticas en los varones y en las mujeres.

La depuración media de la quetiapina en personas de edad avanzada es aproximadamente un 30% a 50% menor que la registrada en adultos de 18 a 65 años.

La depuración plasmática media de la quetiapina disminuyó aproximadamente un 25% en sujetos con disfunción renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min/ 1.73 m<sup>2</sup>) y en sujetos con disfunción hepática (cirrosis alcohólica estable), pero los valores individuales se encontraron dentro de los límites normales. La fracción molar media de la dosis de quetiapina libre y del metabolito plasmático activo norquetiapina que se excreta en la orina es inferior al 5%.

La quetiapina se metaboliza considerablemente ya que después de la administración de quetiapina radiactiva, el compuesto original representa menos del 5% de las sustancias relacionadas con el fármaco detectadas en forma intacta en la orina y las heces. Alrededor del 73% de la radiactividad se excreta en la orina y el 21% en las heces. La depuración plasmática media de la quetiapina disminuye aproximadamente un 25% en los sujetos con disfunción hepática (cirrosis alcohólica estable). Dado que la quetiapina se metaboliza considerablemente en el hígado, se prevén mayores concentraciones plasmáticas en la población con disfunción hepática, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis en tales pacientes (véase la sección "Posología y forma de administración").

Las investigaciones in vitro demostraron que la CYP3A4 es la principal forma del citocromo P450 responsable del metabolismo de la quetiapina. La formación y eliminación de la norquetiapina son mediadas principalmente por la CYP3A4. En un estudio de dosis múltiples que se realizó en voluntarios sanos para evaluar la farmacocinética de la quetiapina administrada antes del tratamiento con el ketoconazol y durante el mismo, la administración concomitante produjo un aumento de los valores medios de C<sub>max</sub> y ABC (área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo) de la quetiapina del 235% y 522%, respectivamente, con una disminución correspondiente del 84% de la depuración oral media. En promedio, la vida media de la quetiapina aumentó de 2.6 a 6.8 horas, mientras que el t<sub>max</sub> medio siguió igual.

Se determinó que la quetiapina y varios de sus metabolitos (incluida la norquetiapina) son inhibidores débiles in vitro de las actividades de las formas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 del citocromo P450 humano. Esta inhibición del CYP in vitro se observa con concentraciones aproximadamente 5 a 50 veces mayores que las alcanzadas después de la administración

de 300 a 800 mg al día en seres humanos. En vista de estos resultados in vitro, es poco probable que la administración concomitante de la quetiapina con otros medicamentos produzca una inhibición clínicamente significativa del metabolismo del otro medicamento mediado por las enzimas del citocromo P450. Los estudios en animales indican que la quetiapina puede tener efectos inductores en las enzimas del citocromo P450. No obstante, en un estudio específico sobre interacciones en pacientes psicóticos, no se observó ningún aumento de la actividad del citocromo P450 tras la administración de la quetiapina.

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años)

Se recogieron datos farmacocinéticos en 9 niños de 10 a 12 años de edad y en 12 adolescentes tratados con 400 mg de quetiapina 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<sub>max</sub> medida en niños se situó en el límite superior del intervalo registrado en adultos. El AUC y la C<sub>max</sub> 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. 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 T3, 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"). Habida cuenta de estas consideraciones, los beneficios del tratamiento con la quetiapina deben sopesarse en función de los riesgos para la seguridad del paciente.

Datos farmacéuticos

Lista de excipientes Núcleo del comprimido	Recubrimiento
Povidona (Farmacopea Europea)	Hipromelosa (Farmacopea Europea)
Hidrogenofosfato de calcio dihidratado (Farmacopea Europea)	Macrogol 400 (Farmacopea Europea)
Celulosa microcristalina (Farmacopea Europea)	Dióxido de titanio (Farmacopea Europea, E171)
Glicolato de almidón sódico Tipo A (Farmacopea Europea)	Óxido férrico amarillo (Farmacopea Francesa, E172)
Lactosa monohidratada (Farmacopea Europea)	Óxido férrico rojo (Farmacopea Europea, E172)
Estearato de magnesio (Farmacopea Europea)	

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de noviembre de 2019.

