

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

QUETIAPINA KERN PHARMA 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
QUETIAPINA KERN PHARMA 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG
QUETIAPINA KERN PHARMA 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG
QUETIAPINA KERN PHARMA 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película de QUETIAPINA KERN PHARMA 25 mg contiene 25 mg de quetiapina como quetiapina fumarato.

Cada comprimido recubierto con película de QUETIAPINA KERN PHARMA 100 mg contiene 100 mg de quetiapina como quetiapina fumarato.

Cada comprimido recubierto con película de QUETIAPINA KERN PHARMA 200 mg contiene 200 mg de quetiapina como quetiapina fumarato.

Cada comprimido recubierto con película de QUETIAPINA KERN PHARMA 300 mg contiene 300 mg de quetiapina como quetiapina fumarato.

Excipientes:

Lactosa monohidrato

Para QUETIAPINA KERN PHARMA 25 mg: 41,18 mg por comprimido.

Para QUETIAPINA KERN PHARMA 100 mg: 164,72 mg por comprimido.

Para QUETIAPINA KERN PHARMA 200 mg: 329,44 mg por comprimido.

Para QUETIAPINA KERN PHARMA 300 mg: 494,16 mg por comprimido.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

QUETIAPINA KERN PHARMA 25 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos, de color blanco.

QUETIAPINA KERN PHARMA 100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos, de color blanco.

QUETIAPINA KERN PHARMA 200 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película oblongos, de color blanco.

QUETIAPINA KERN PHARMA 300 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película oblongos, de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Tratamiento de la esquizofrenia.

Tratamiento del episodio maníaco moderado a grave. No se ha demostrado que quetiapina evite las recurrencias de los episodios maníacos o depresivos (ver sección 5.1.).

4.2 Posología y Forma de Administración

Quetiapina se administrará dos veces al día, con o sin alimentos.

Adultos:

Para el tratamiento de la esquizofrenia, la dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4).

A partir del cuarto día, la dosis se ajustará a la dosis efectiva usual de 300 a 450 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de 150 a 750 mg/día.

Para el tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar, la dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 100 mg (día 1), 200 mg (día 2), 300 mg (día 3) y 400 mg (día 4). Los ajustes posológicos posteriores hasta 800 mg/día en el día 6 deben realizarse mediante incrementos no superiores a 200 mg/día.

La dosis puede ajustarse dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente dentro del rango de 200 a 800 mg/día. La dosis efectiva usual está en el rango de 400 a 800 mg/día.

Ancianos:

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

Niños y adolescentes:

La seguridad y eficacia de quetiapina no se han evaluado en niños y adolescentes.

Alteración renal:

No se requiere ajuste posológico en pacientes con alteración renal.

Alteración hepática:

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

4.3 Contraindicaciones

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

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

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo

Cardiovascular:

Quetiapina será empleado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a hipotensión. Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis, lo que

es más frecuente en pacientes ancianos que en pacientes jóvenes. Si esto ocurre, se debe considerar una reducción de la dosis o una titulación más gradual.

Prolongación del intervalo QT

Quetiapina debe ser empleado con precaución en pacientes con historial familiar de prolongación del intervalo QT.

En estudios clínicos y utilizado de acuerdo con la ficha técnica, quetiapina no se asoció a incrementos persistentes del intervalo absoluto QT. Sin embargo, en caso de sobredosis (ver sección 4.9) sí se observaron prolongaciones del intervalo QT.

Al igual que con otros antipsicóticos, debe actuarse con precaución en caso de prescribir quetiapina junto con otros fármacos que pueden incrementar el intervalo QT, especialmente en el caso de ancianos, pacientes con síndrome de QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocalemia e hipomagnesemia.

Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia

No está aprobada la indicación de quetiapina para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

En estudios randomizados controlados con placebo realizados en poblaciones con demencia en tratamiento con algún antipsicótico atípico, se observó aproximadamente un riesgo 3 veces superior de sufrir reacciones adversas del tipo accidente cerebrovascular. Se desconoce el mecanismo de acción que explique este incremento del riesgo. Tampoco puede excluirse la posibilidad del incremento de dicho riesgo para otros antipsicóticos y otras poblaciones de pacientes. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares.

En un metaanálisis de fármacos antipsicóticos atípicos, se ha descrito los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tienen un mayor riesgo de morir comparado con el grupo placebo. Sin embargo, en dos estudios de quetiapina controlados con placebo de 10 semanas, en la misma población de pacientes (n=710; edad media: 83 años; intervalo: 56-99 años) la incidencia de mortalidad en los pacientes tratados con quetiapina fue del 5,5% respecto al 3,2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos estudios fallecieron por diferentes causas que resultaron consistentes con las expectativas de vida para esa población. Estos datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y la muerte de pacientes ancianos con demencia.

Convulsiones:

En ensayos clínicos controlados, no existió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o con placebo. Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con un historial convulsivo.

Síntomas extrapiramidales:

En ensayos clínicos controlados, la incidencia de síntomas extrapiramidales no fue diferente de la de placebo dentro del rango de dosis terapéutico recomendado.

Discinesia tardía:

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se deberá considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. (Ver sección 4.8).

Síndrome neuroléptico maligno:

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento con antipsicóticos, incluyendo quetiapina (ver sección 4.8.). Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de creatininfosfoquinasa. En tal caso, se interrumpirá la terapia con quetiapina y se administrará el tratamiento médico apropiado.

Interacciones:

Ver también sección 4.5.

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

Hiper glucemia:

Muy raramente, se han comunicado casos de hiperglucemia o exacerbación de la diabetes preexistente durante el tratamiento con quetiapina. Es aconsejable una monitorización clínica apropiada en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus (ver también sección 4.8.).

Información adicional:

Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado (ver sección 4.8. y 5.1.). Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3. Un segundo estudio no demostró un efecto aditivo en la semana 6. No se dispone de datos sobre el tratamiento en combinación más allá de la semana 6.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Retirada

Se han descrito síntomas agudos de retirada del fármaco tales como náuseas, vómitos, e insomnio tras la brusca interrupción del tratamiento con fármacos antipsicóticos incluidos la quetiapina. Se recomienda una retirada gradual del fármaco.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Estudios de interacción sólo han sido realizados en adultos.

Interacciones con fármacos de acción central y alcohol.

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

Fármacos responsables de la prolongación del intervalo QT e inhibidores metabólicos.

Debe actuarse con precaución en caso de prescribir quetiapina junto con fármacos que provoquen prolongación del intervalo QT, fármacos causantes de desequilibrios electrolíticos y aquellos fármacos conocidos por ser inhibidores metabólicos (citocromo P450).

El P450 (CYP) 3A4 es el principal enzima responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. Por esto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores de CYP3A4.

Zumo de pomelo

No se recomienda tomar quetiapina con zumo de pomelo.

Inductores de enzimas hepáticos

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticos), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo, por término medio, la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina.

La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) provocó un incremento muy elevado del aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 450%. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticos, el tratamiento con quetiapina se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticos. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio) (ver también sección 4.4.).

Antidepresivos

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

Antipsicóticos

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

Cimetidina

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

Litio

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

Valproato

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

Fármacos cardiovasculares

No se han realizado estudios formales de interacción con fármacos cardiovasculares habitualmente utilizados.

4.6. Embarazo y lactancia.

La seguridad y eficacia de quetiapina en mujeres embarazadas no ha sido aún establecida (ver sección 5.3). Hasta la fecha, no existen indicios de efectos adversos en estudios en animales, aunque no han sido estudiados los posibles efectos sobre los ojos del feto. Por tanto, quetiapina solamente se utilizará durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales. Tras el empleo de quetiapina durante el embarazo, se observaron síntomas de abstinencia neonatal.

Se desconoce el grado en el que quetiapina se excreta en la leche humana. En consecuencia, se deberá aconsejar a las mujeres que se encuentran en periodo de lactancia que eviten dicha lactancia durante el tratamiento con quetiapina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas.

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

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

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

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raros ($< 1/10.000$), no conocidos (no puede estimarse su frecuencia con los datos disponibles).

Investigaciones

Frecuentes: Aumento de peso, elevación de las transaminasas séricas (ALT, AST)⁴

Poco frecuentes: Elevación de los niveles de gamma-GT⁴, elevación de los niveles de triglicéridos séricos en periodos de no ayuno, elevación del colesterol total.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Taquicardia⁵

Raros: muerte súbita por motivos desconocidos⁸, paro cardiaco⁸, arritmias ventriculares⁸ (VF, VT), prolongación del intervalo QT, Torsades de pointes⁸.

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Frecuentes: Leucopenia³

Poco frecuentes: Eosinofilia

Muy raros: Neutropenia³

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Mareo⁵, somnolencia², cefalea

Frecuentes: Síncope⁵

Poco frecuentes: Convulsiones¹

Muy raros: Discinesia tardía⁷

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Rinitis

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Sequedad de boca, estreñimiento, dispepsia

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo

Muy raros: Angioedema⁷, síndrome de Stevens-Johnson⁷

Trastornos del metabolismo y nutricionales

Muy raros: Hiperglucemia^{1,6,7}, diabetes mellitus^{1,6,7}

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión ortostática⁵

Trastornos generales y afecciones en la zona de administración

Frecuentes: Astenia leve, edema periférico

Raros: Síndrome neuroléptico maligno¹

Trastornos del sistema inmunitario

Poco frecuentes: Hipersensibilidad

Trastornos hepato-biliares

Raros: Ictericia⁷

Muy raros: Hepatitis⁷

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raros: Priapismo

(1) Ver sección 4.4.

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

(3) No se comunicaron casos de neutropenia grave persistente o agranulocitosis en los ensayos clínicos controlados con quetiapina. Durante la experiencia de post-comercialización, tras la suspensión de la terapia con quetiapina, se ha observado la resolución de la leucopenia y/o neutropenia. Los posibles factores de riesgo para la leucopenia y/o neutropenia incluyen un recuento bajo preexistente de glóbulos blancos y un historial de leucopenia y/o neutropenia inducidas por fármacos.

(4) En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron por lo general reversibles durante el tratamiento continuado con quetiapina.

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

(6) Muy raramente, se han comunicado casos de hiperglucemia o exacerbación de la diabetes preexistente.

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

(8) Estos efectos adversos son efectos de clase de los fármacos neurolépticos.

4.9 Sobredosis

La experiencia obtenida en ensayos clínicos con quetiapina en sobredosificación es limitada. Se han tomado dosis estimadas de quetiapina de hasta 20 g, sin desenlaces mortales. Los pacientes se recuperaron sin secuelas. En la experiencia post-comercialización, se han producido notificaciones muy raras de sobredosis sólo con quetiapina que causaron fallecimiento o coma, o prolongación de QT.

En general, los signos y síntomas comunicados fueron resultado de la exacerbación de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, es decir, adormecimiento y sedación, taquicardia e hipotensión.

No existe antídoto específico para quetiapina. En casos de signos graves, se deberá considerar la posible implicación de varios fármacos, recomendándose procedimientos de cuidados intensivos incluyendo el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea abierta que asegure la oxigenación y ventilación adecuadas y la monitorización y apoyo del sistema cardiovascular. Ya que no se ha investigado la prevención de la absorción en la sobredosis, se deberá considerar el lavado gástrico

(tras la intubación, si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado junto a un laxante.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos Código ATC: N05A H04

Mecanismo de acción:

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico que interacciona con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Quetiapina muestra afinidad por los receptores de la serotonina (5HT₂) y dopamina D₁ y D₂ del cerebro. Se cree que esta combinación de antagonismo del receptor con una mayor selectividad para 5HT₂ respecto a los receptores D₂ contribuye a las propiedades antipsicóticas y a la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales (SER) de quetiapina. Quetiapina también posee una alta afinidad por los receptores α ₁ adrenérgicos e histaminérgicos y una menor afinidad por los α ₂ adrenérgicos, y sin afinidad apreciable por los receptores muscarin-colinérgicos o benzodiazepínicos.

Quetiapina es activa en los tests de actividad antipsicótica, tales como evitación condicionada. También bloquea la acción de los agonistas de dopamina, determinada ya sea mediante el comportamiento o electrofisiológicamente, y eleva las concentraciones del metabolito de dopamina, un índice neuroquímico de bloqueo del receptor D₂.

Efectos farmacodinámicos:

En los tests pre-clínicos predictivos de SEP, quetiapina es diferente a los antipsicóticos estándares y posee un perfil atípico. Quetiapina no produce supersensibilidad al receptor D₂ de dopamina tras la administración crónica. Quetiapina solamente origina una catalepsia ligera a dosis efectivas de bloqueo del receptor D₂ de dopamina e, igualmente, después de la administración crónica, demuestra selectividad por el sistema límbico produciendo un bloqueo de despolarización de las neuronas mesolímbicas, pero no de las nigrostriatales que contienen dopamina. Quetiapina muestra una carga distónica mínima en los monos *Cebus* sensibilizados a haloperidol o no tratados con el fármaco tras la administración aguda y crónica. Los resultados de estos tests predicen que quetiapina poseerá una carga mínima de SEP y se ha formulado la hipótesis de que los agentes con esta carga menor de SEP también pueden poseer una tendencia menor para producir discinesia tardía. (Ver sección 4.8).

Eficacia clínica:

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

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

La ausencia de inducción de SEP se considera una característica de los antipsicóticos atípicos.

En estudios controlados con placebo en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia, la incidencia de acontecimientos adversos cerebrovasculares por cada 100 pacientes años no fue superior en pacientes tratados con quetiapina que en pacientes tratados con placebo.

Al contrario que muchos otros antipsicóticos, quetiapina no produce elevaciones sostenidas de prolactina, lo que se considera una característica de los antipsicóticos atípicos. En un ensayo clínico de dosis fija múltiple, en pacientes con esquizofrenia, no existieron diferencias en los niveles de prolactina al final del estudio para quetiapina a lo largo del rango de dosis recomendado ni para el placebo.

En el tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves, quetiapina demostró una eficacia superior a placebo en la reducción de los síntomas maníacos a las 3 y 12 semanas en dos ensayos en monoterapia. No existen datos procedentes de estudios a largo plazo para demostrar la efectividad de quetiapina en la prevención de posteriores episodios maníacos o depresivos. Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos moderados a graves a las 3 y 6 semanas son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo a la semana 3. Un segundo estudio no demostró un efecto aditivo a la semana 6. No se dispone de datos sobre el tratamiento en combinación más allá de la semana 6. La media de la mediana de la dosis de quetiapina en la última semana en pacientes que respondieron al tratamiento fue de aproximadamente 600 mg/día y aproximadamente el 85% de los pacientes que respondieron al tratamiento fueron tratados en el rango de dosis de 400 a 800 mg/día.

Los ensayos clínicos han demostrado que Quetiapina es efectivo cuando se administra dos veces al día, aunque quetiapina posee una semivida farmacocinética de aproximadamente 7 horas; además, esto está avalado por los datos de un estudio de tomografía de emisión de positrones (PET), en el cual se identificó que, para quetiapina, la ocupación del receptor 5HT₂ y D₂ se mantiene durante un periodo de hasta 12 horas. No se han evaluado la seguridad y eficacia de dosis superiores a 800 mg/día.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Quetiapina, administrada oralmente, es adecuadamente absorbida y se metaboliza extensamente. Los principales metabolitos plasmáticos humanos no poseen actividad farmacológica significativa. La biodisponibilidad de quetiapina no está significativamente afectada por la administración de alimentos. La semivida de eliminación de quetiapina es de aproximadamente 7 horas y se une en un 83% aproximadamente a las proteínas plasmáticas.

La farmacocinética de quetiapina es lineal, y no difiere entre varones y mujeres.

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

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

Quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, suponiendo el compuesto original menos del 5% del material relacionado con el fármaco sin alterar en orina o heces tras la administración de quetiapina radiomarcada. Aproximadamente el 73% de la radiactividad se excreta en orina y el 21% en heces. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se reduce en aproximadamente un 25% en sujetos con alteración hepática conocida (cirrosis alcohólica estable). Ya que quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, se esperan niveles plasmáticos elevados en la población con alteración hepática, pudiéndose requerir un ajuste posológico en estos pacientes (ver sección 4.2.).

Las investigaciones "in vitro" establecieron que CYP3A4 es el enzima principal responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450.

Se observó que quetiapina y varios de sus metabolitos son inhibidores débiles de las actividades de los citocromos humanos P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4, pero sólo a concentraciones de al menos 10 a 50 veces mayores que las observadas en el rango de dosis efectivo habitual en humanos de 300 a 450 mg/día. En base a estos resultados "in vitro", no es probable que la coadministración de quetiapina con otros fármacos dé como resultado una inhibición clínicamente significativa del metabolismo de otro fármaco mediado por el citocromo P450. A partir de los estudios en animales, parece que quetiapina puede inducir enzimas citocromos P450. Sin embargo, en un estudio específico de interacción en pacientes psicóticos, no se observó aumento en la actividad del citocromo P450 tras la administración de quetiapina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No hubo evidencia de genotoxicidad en una serie de estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*.

Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero sí en animales a un nivel de exposición similar al nivel de exposición clínica y con posible relevancia en el uso clínico fueron las siguientes:

En ratas, se ha observado deposición de pigmento en la glándula tiroides; en monos *Cynomolgus*, se han observado hipertrofia de las células foliculares del tiroides, un descenso en los niveles T3 plasmáticos, disminución de la concentración de hemoglobina y un descenso en el recuento de glóbulos rojos y blancos y en perros, opacidad de los cristalinos y cataratas.

Teniendo en cuenta estos hallazgos, los beneficios del tratamiento con quetiapina necesitan ser sopesados frente a los riesgos de seguridad para el paciente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cada comprimido recubierto con película de QUETIAPINA KERN PHARMA 25 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg EFG contiene:

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Fosfato cálcico dibásico dihidratado

Povidona K30

Carboximetilalmidón sódico de patata sin gluten

Estearato cálcico

Recubrimiento:

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E171)

Triacetato de glicerol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase.

Blister de formadas por una lámina de PVC blanco opaco y otra de aluminio

Quetiapina KERN PHARMA 25 mg comprimidos recubiertos: 6 comprimidos.

Quetiapina KERN PHARMA 100 mg comprimidos recubiertos: 60 comprimidos.

Quetiapina KERN PHARMA 200 mg comprimidos recubiertos: 60 comprimidos.

Quetiapina KERN PHARMA 300 mg comprimidos recubiertos: 60 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KERN PHARMA S.L.

Polígono Ind. Colón II

Venus 72,

08228 Terrassa (Barcelona)

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2008