

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUFRENIM
QUETIAPINA
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg-100mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eufrenim comprimidos recubiertos 25 mg – 100 mg

Vía de administración: Oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Eufrenim 25 mg contiene:

Quetiapina 25 mg

Cada comprimido de Eufrenim 100 mg contiene:

Quetiapina.....100 mg

Para el listado completo de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la esquizofrenia. Tratamiento de episodios maníacos asociados a trastorno bipolar. Tratamiento de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar. Prevención de recurrencias en el tratamiento de mantención del desorden bipolar (episodios maníacos, mixtos o depresivos) en combinación con litio o valproato.

4.2 Posología y método de administración

Existen diferentes esquemas de dosificación para cada indicación. Por lo tanto, se debe asegurar que los pacientes reciban información clara sobre la dosis adecuada para su afección.

Quetiapina se puede administrar con o sin alimentos.

Adultos

Para el tratamiento de esquizofrenia

Para el tratamiento de esquizofrenia, quetiapina se debe administrar 2 veces al día.

La dosis diaria total para los primeros 4 días de terapia es de 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4).

A partir del día 4 en adelante, la dosis se debe titular hasta la dosis efectiva habitual de 300 a 450 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente en particular, la dosis se podría ajustar dentro del rango de 150 a 750 mg/día.

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

Para el tratamiento de episodios maníacos asociados a trastorno bipolar, la quetiapina se debe administrar 2 veces al día.

La dosis diaria total para los primeros 4 días de terapia es de 100 mg (día 1), 200 mg (día 2), 300 mg (día 3) y 400 mg (día 4). Los ajustes de dosificación adicionales de hasta 800 mg/día al día 6 deben ser en incrementos no mayores a 200 mg/día.

La dosis se puede ajustar dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente en particular, dentro del rango de 200 a 800 mg/día. La dosis efectiva habitual está en el rango

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EUFRENIM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

de 400 a 800 mg/día.

Para el tratamiento de episodios depresivos en trastorno bipolar

Quetiapina se debe administrar 1 vez al día al acostarse. La dosis diaria total para los primeros 4 días de terapia es 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. En ensayos clínicos, no se observó un beneficio adicional en el grupo con 600 mg comparado con el grupo de 300 mg (ver sección 5.1). Pacientes específicos se podrían beneficiar con una dosis de 600 mg. Dosis mayores a 300 mg deben ser iniciadas por médicos con experiencia en tratamiento del trastorno bipolar. En pacientes particulares, en el caso de problemas de tolerancia, los ensayos clínicos indican que se podría considerar disminuir la dosis a un mínimo de 200 mg.

Para prevenir recurrencia en trastorno bipolar

Para prevenir la recurrencia de episodios maníacos, depresivos o mixtos en trastorno bipolar, los pacientes que han respondido a quetiapina para el tratamiento agudo del trastorno bipolar debieran continuar la terapia con la misma dosis. La dosis se puede ajustar dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente en particular, dentro del rango de 300 a 800 mg administrados 2 veces al día. Es importante utilizar la dosis mínima efectiva para terapia de mantención.

Ancianos

Al igual que con otros antipsicóticos y antidepresivos, quetiapina se debe utilizar con precaución en ancianos. La depuración plasmática media de quetiapina disminuyó en un 30% a 50% en pacientes ancianos respecto a pacientes más jóvenes.

La eficacia y seguridad no han sido evaluadas en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos, en el contexto del trastorno bipolar.

Población pediátrica

Quetiapina no se recomienda para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la falta de información para respaldar su uso en este grupo etario. La evidencia disponible de ensayos clínicos controlados con placebo se presenta en las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2.

Disfunción hepática

Quetiapina es ampliamente metabolizada por el hígado. En consecuencia, quetiapina se debe usar con precaución en pacientes con daño hepático conocido, especialmente durante el período de dosificación inicial.

Los pacientes con daño hepático conocido deberían comenzar con 25 mg/día. La dosis se puede elevar 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 ingrediente activo o alguno de los excipientes de este producto.

La administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, como ser inhibidores de proteasas VIH, agentes antimicóticos azólicos, eritromicina, claritromicina y nefazodona, se encuentra contraindicada (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

Dado que quetiapina tiene varias indicaciones, el perfil de seguridad debe ser considerado en relación con el diagnóstico del paciente en particular y la dosis a administrar.

Población pediátrica

Quetiapina no se recomienda para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la falta de información para respaldar su uso en este grupo etario. Ensayos clínicos con quetiapina muestran que además del perfil de seguridad conocido identificado en adultos (ver sección 4.8), ocurrieron ciertos eventos adversos a una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con adultos (aumento del apetito, incremento en la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope) o podría tener implicancias diferentes para niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó un evento que no ha sido observado con anterioridad en estudios en adultos (aumento de la presión arterial). Además, se han observado cambios en las pruebas de función tiroidea en niños y adolescentes.

Además, las implicancias de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina en el desarrollo y la maduración no han sido estudiadas más allá de 26 semanas. Las implicancias a largo plazo para el desarrollo cognitivo y conductual son desconocidas.

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

Suicidio/ideas suicidas o agravamiento clínico

Depresión: en trastorno bipolar se asocia a un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autoagresión y suicidio (eventos asociados al suicidio). Este riesgo persiste hasta que ocurre una remisión significativa. Dado que es posible que la mejoría no ocurra durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben tener un monitoreo cercano hasta que ocurra dicha mejoría. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio podría aumentar en las fases iniciales de la recuperación.

Además, los médicos deben considerar el riesgo potencial de eventos asociados al suicidio después de la interrupción abrupta del tratamiento con quetiapina, debido a factores de riesgo conocidos para la enfermedad tratada.

Otras afecciones psiquiátricas en las cuales se indica quetiapina también se pueden asociar a un mayor riesgo de eventos vinculados al suicidio. Además, estas afecciones podrían ser comórbidas con un episodio depresivo mayor. Por lo tanto, se deben observar las mismas precauciones al tratar pacientes con episodios depresivos mayores en caso de tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Los pacientes con historial de eventos asociados al suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, son conocidos por tener un mayor riesgo de pensamientos o intentos de suicidio, y deben recibir un monitoreo cuidadoso durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento en el riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con el placebo en pacientes menores a 25 años de edad.

La supervisión cercana de pacientes y en particular aquellos con riesgo elevado debe acompañar a la terapia farmacológica, especialmente en el tratamiento temprano y después de cambios de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de pacientes) deben ser alertados respecto a la necesidad de monitorear cualquier agravamiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales de comportamiento y solicitar asesoría médica de inmediato si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos controlados con placebo de corto plazo en pacientes con episodios

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EUFRENIM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

depresivos mayores en trastorno bipolar, se observó un aumento en el riesgo de eventos asociados al suicidio en pacientes adultos jóvenes (menores de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina, en comparación con aquellos tratados con placebo (3.0% vs. 0%, respectivamente).

Riesgo Metabólico

Dado el riesgo observado de agravamiento de su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa sanguínea (ver hiperglicemia) y lípidos, lo cual se observó en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes deben ser evaluados al iniciar el tratamiento y los cambios en estos parámetros deben ser controlados con regularidad durante el transcurso de la terapia. El agravamiento en estos parámetros debe ser manejado con criterio clínico (ver también sección 4.8).

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo de pacientes adultos, la quetiapina se asoció a una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (EPS) en comparación al placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en trastorno bipolar.

El uso de quetiapina ha sido asociado al desarrollo de acatisia, caracterizada por una intranquilidad subjetiva de angustia o desagrado y la necesidad de moverse, acompañada a menudo por la incapacidad para sentarse o permanecer quieto. Esto ocurre con mayor frecuencia dentro de las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas podría ser perjudicial un aumento de dosis.

Disquinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía, se debe considerar reducir la dosis o discontinuar la quetiapina. Los síntomas de disquinesia tardía se pueden agravar o incluso aparecer después de discontinuar el tratamiento (ver sección 4.8).

Mareo y somnolencia

El tratamiento con quetiapina ha sido asociado a somnolencia y síntomas relacionados, como la sedación (ver sección 4.8). En ensayos clínicos hará el tratamiento de pacientes con depresión bipolar la aparición fue usualmente dentro de los primeros 3 días de tratamiento y fue principalmente de intensidad leve a moderada. Los pacientes que experimentan somnolencia de intensidad severa podrían requerir contacto más frecuente por un mínimo de 2 semanas desde la aparición de la somnolencia o hasta que los síntomas mejoren y podría ser necesario considerar la discontinuación del tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con quetiapina ha sido asociado a hipotensión ortostática y mareo relacionado (ver sección 4.8), el cual, al igual que la somnolencia, ha ocurrido habitualmente durante el período de titulación de dosis inicial. Esto podría elevar la ocurrencia de lesiones accidentales (caídas), especialmente en la población adulto mayor. En consecuencia, se debe recomendar a los pacientes tener precaución hasta que estén familiarizados con los posibles efectos del medicamento.

Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras afecciones que predisponen a la hipotensión. Se debe considerar la reducción de la dosis o una titulación más gradual si ocurre hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Se ha reportado síndrome de apnea del sueño en pacientes que han usado quetiapina. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben tratamiento concomitante con depresores del sistema nervioso central y quienes tienen antecedentes o están en riesgo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EUFRENIM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

de padecer apnea del sueño, tales como sujetos con sobrepeso/obesos u hombres.

Convulsiones

En ensayos clínicos controlados, no hubo diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda precaución al tratar pacientes con historial de convulsiones (ver sección 4.8).

Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno ha sido asociado a tratamiento antipsicótico, incluyendo quetiapina (ver sección 4.8). Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autónoma y aumento de la creatina fosfoquinasa. En dicho caso, la quetiapina debe ser discontinuada y administrar un tratamiento médico adecuado.

Neutropenia severa y agranulocitosis:

Se ha informado neutropenia severa (conteo de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/L$) en ensayos clínicos con quetiapina. La mayoría de los casos de neutropenia severa han ocurrido dentro de un par de meses después de iniciar la terapia con quetiapina. No hubo relación aparente con la dosis. Durante la experiencia de posventa, algunos casos fueron fatales. Los factores de riesgo posibles para neutropenia incluyen un bajo conteo de leucocitos y antecedentes de neutropenia inducida por fármacos. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo preexistentes. La quetiapina debe ser discontinuada en pacientes con un conteo de neutrófilos $<1.0 \times 10^9/L$. Los pacientes deben ser observados para detectar signos y síntomas de infección y realizar conteos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/L$) (ver sección 5.1).

La neutropenia debe ser considerada en pacientes que presentan infección o fiebre, especialmente en ausencia de factores de predisposición obvios y se debe manejar con un criterio clínico.

Se debe avisar a los pacientes que informen de inmediato la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo, fiebre, debilidad, letargia o dolor de garganta) en cualquier momento durante la terapia con quetiapina. Dichos pacientes deberían tener un conteo de glóbulos blancos y un conteo de neutrófilos absoluto (ANC) realizado con prontitud, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Efectos Anti-colinérgicos (muscarínicos)

Norquetiapina, un metabolito activo de la quetiapina, tiene afinidad moderada a alta por varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a las reacciones adversas Reacciones Adversas al Medicamento que reflejan los efectos anticolinérgicos, cuando quetiapina se usa en las dosis recomendadas, cuando se usa concomitantemente con otros medicamentos que tienen efectos anti-colinérgicos, y en el marco de una sobredosis.

Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes que reciben medicamentos que tienen efectos anti-colinérgicos (muscarínicos).

Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con un diagnóstico o antecedentes de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, aumento de la presión intraocular o glaucoma de ángulo estrecho (véase secciones 4.5, 4.8, 5.1 y 4.9).

Pacientes geriátricos con demencia

Los pacientes geriátricos con psicosis asociada a demencia tratados con drogas antipsicóticas atípicas presentaron una mayor mortalidad en comparación con el placebo en un metaanálisis de 17 ensayos realizados con antipsicóticos atípicos. En tales ensayos la incidencia de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EUFRENIM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

mortalidad fue del 4,5% para los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos en comparación con 2,6% para los pacientes con placebo. Aunque las causas de muerte fueron diversas, muchas de ellas fueron de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, falla cardíaca o muerte súbita) o infecciones (por ejemplo, neumonía). Se debe evitar el uso de este tipo de medicamentos en pacientes con psicosis asociada a demencia.

Hiperglicemia y diabetes mellitus

Se ha reportado hiperglicemia, en algunos casos asociados a cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, en pacientes que consumen antipsicóticos atípicos. No se conoce completamente la relación entre los antipsicóticos atípicos y la hiperglicemia, como tampoco el riesgo asociado. Los pacientes diabéticos que comiencen un tratamiento con antipsicóticos atípicos deberán ser estrechamente controlados. Aquellos con factores de riesgos de desarrollar diabetes mellitus (obesos o con historia familiar de diabetes) deberán ser sometidos a un test de tolerancia a la glucosa al comenzar y periódicamente durante el tratamiento antipsicótico atípico. Todos los pacientes que consuman este tipo de principios activos deberán ser vigilados respecto a la aparición de síntomas que sugieran hiperglicemia (polidipsia, polifagia, poliuria y debilidad). Si el paciente desarrolla hiperglicemia, se le deberá practicar un test de tolerancia a la glucosa. En ciertos casos la hiperglicemia desaparece luego de la discontinuación del fármaco, sin embargo, en algunos sujetos se requiere la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de haber discontinuado este tipo de antipsicóticos.

Interacciones

Ver también sección 4.5.

El uso concomitante de quetiapina con un fuerte inductor de enzimas hepáticas como carbamazepina o fenitoína disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo cual podría afectar la eficacia de la terapia con el fármaco. En pacientes que reciben un inductor de enzimas hepáticas, el inicio de la terapia con quetiapina sólo debe ocurrir si el médico considera que los beneficios de la quetiapina superan los riesgos de suspender el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que cualquier cambio en el inductor sea gradual, y si es necesario, ser reemplazado por un no inductor (como el valproato de sodio).

Peso

Se ha informado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, quienes deben ser monitoreados y manejados con criterio clínico de acuerdo con las pautas utilizadas para antipsicóticos (ver secciones 4.8 y 5.1).

Lípidos

Se ha observado aumento de triglicéridos, colesterol LDL y colesterol total y reducción del colesterol HDL en ensayos clínicos con quetiapina (ver sección 4.8). Los cambios de lípidos deben ser manejados con criterio clínico.

Prolongación QT

En ensayos clínicos y uso de acuerdo con el SPC, quetiapina no fue asociada a un aumento persistente en los intervalos QT absolutos. En la posventa, la prolongación QT fue informada con quetiapina a dosis terapéuticas (ver sección 4.8) y en sobredosis (ver sección 4.9). Al igual que con otros antipsicóticos, se debe tener precaución al indicar quetiapina en pacientes con enfermedad cardiovascular o antecedentes familiares de prolongación QT. También se debe tener precaución al indicar quetiapina ya sea con medicamentos conocidos por elevar el intervalo QT o bien con neurolepticos concomitantes, especialmente en los ancianos, en pacientes con síndrome de QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocalcemia o hipomagnesemia (ver sección 4.5).

Cardiomiopatía y miocarditis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EUFRENIM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

Se ha informado cardiomiopatía y miocarditis en ensayos clínicos y durante la experiencia posventa (ver sección 4.8). En pacientes con sospecha de miocardiopatía o miocarditis, se debe considerar la suspensión de quetiapina.

Reacciones adversas cutáneas graves

Reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), el eritema multiforme (EM) y la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que pueden muy raramente con el tratamiento con quetiapina.

Las SCAR comúnmente se presentan con uno o más de los siguientes síntomas: erupción cutánea extensa que puede ser pruriginosa o asociada con pústulas, dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia o neutrofilia. La mayoría de estas reacciones ocurrieron dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento con quetiapina, algunas reacciones DRESS ocurrieron dentro de las 6 semanas posteriores al inicio del tratamiento con quetiapina. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones cutáneas graves, se debe suspender inmediatamente la administración de quetiapina y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Privación

Se han descrito síntomas de privación agudos como insomnio, náusea, cefalea, diarrea, vómito, mareo e irritabilidad después de la suspensión abrupta de quetiapina. Se recomienda la discontinuación gradual durante un período mínimo de 1 a 2 semanas (ver sección 4.8).

Mal uso y abuso

Han sido reportados casos de mal uso y abuso de quetiapina. Puede ser necesario tener precaución cuando se prescribe quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Disfagia

Se ha informado disfagia (ver sección 4.8) con quetiapina. Quetiapina se debe emplear con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Constipación y obstrucción intestinal

La constipación representa un factor de riesgo para obstrucción intestinal. Se ha informado constipación y obstrucción intestinal con quetiapina (ver sección 4.8). Esto incluye reportes fatales en pacientes que presentan mayor riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que reciben medicamentos simultáneos múltiples que disminuyen la motilidad intestinal y/o quienes tal vez no informan síntomas de constipación. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo deben ser manejados con un monitoreo minucioso y atención de urgencia.

Tromboembolismo Venoso (TEV)

Se han informado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con fármacos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos presentan a menudo factores de riesgo adquiridos para TEV, los posibles factores de riesgo de TEV deben ser identificados antes y durante el tratamiento con quetiapina y tomar medidas de prevención.

Pancreatitis

Se ha informado pancreatitis en ensayos clínicos y durante la experiencia posventa. Entre los informes posventa, aunque no todos los casos fueron confundidos por factores de riesgo, muchos pacientes tenían factores que son conocidos por su relación con pancreatitis, como el aumento de los triglicéridos (ver sección 4.4), cálculos biliares y consumo de alcohol.

Información adicional

Los datos de quetiapina asociada a divalproex o litio en episodios maníacos moderados a

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUFRENIM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

severos son limitados; sin embargo, la terapia combinada fue bien tolerada (ver sección 4.8 y 5.1). Los datos mostraron un efecto aditivo a la semana 3.

Lactosa

Los comprimidos de quetiapina contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Considerando los principales efectos de la quetiapina sobre el sistema nervioso central, se debe usar con precaución asociada a otros medicamentos de acción central y el alcohol.

Se debe tener precaución al tratar pacientes que reciben otros medicamentos con efectos anticolinérgicos (muscarínicos) (Véase sección 4.4)

(CYP) 3A4 del citocromo P450 es la enzima principalmente responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción en voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor CYP3A4, causó un incremento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. Basándose en esto, el uso concomitante de quetiapina con inhibidores CYP3A4 está contraindicado. Además tampoco se recomienda consumir jugo de pomelo durante la terapia con quetiapina.

En un ensayo de dosis múltiples en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la coadministración de carbamazepina aumentó significativamente la depuración de quetiapina. Este aumento en la depuración disminuyó la exposición sistémica a quetiapina (medida por el AUC) hasta un promedio de 13% de la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque se observó un efecto mayor en algunos pacientes. Como consecuencia de esta interacción se pueden dar concentraciones plasmáticas menores, lo cual podría afectar la eficacia de la terapia con quetiapina.

La coadministración de quetiapina y fenitoína (otro inductor de enzimas microsomales) causó un gran incremento de la depuración de quetiapina aproximadamente en un 450%. En pacientes que reciben un inductor de enzimas hepáticas, el inicio de la terapia con quetiapina sólo debe ocurrir si el médico considera que los beneficios de la quetiapina superan los riesgos de suspender el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que cualquier cambio en el inductor sea gradual, y si es necesario, ser reemplazado por un no inductor (como el valproato de sodio) (ver sección 4.4).

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

La farmacocinética de quetiapina no fue alterada significativamente por la coadministración de los antipsicóticos risperidona y haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina causó un aumento en la depuración de quetiapina de aproximadamente un 70%.

La farmacocinética de quetiapina no fue alterada después de la coadministración con cimetidina.

La farmacocinética del litio no fue alterada por la coadministración con quetiapina.

En un estudio aleatorizado de 6 semanas de litio y quetiapina de liberación prolongada vs. placebo y quetiapina de liberación prolongada en pacientes adultos con manía aguda, se observó una mayor incidencia de eventos asociados a la vía extrapiramidal (en particular temblor), somnolencia y aumento de peso en el grupo con litio adicional comparado con el

grupo con placebo (ver sección 5.1).

La farmacocinética del valproato de sodio y quetiapina no fue alterada en un grado clínicamente relevante por su coadministración. Un estudio retrospectivo de niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina, o ambos, encontró una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo con la asociación versus los grupos con monoterapia.

No se han realizado estudios de interacción formales con medicamentos cardiovasculares de uso habitual.

Se debe tener precaución al usar quetiapina en forma simultánea con medicamentos conocidos por causar desequilibrio electrolítico o aumentar el intervalo QT.

Existen informes de resultados falsos positivos en inmunoensayos enzimáticos para metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de resultados de detección por inmunoensayo cuestionables, mediante una técnica cromatográfica adecuada.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Primer trimestre

La baja cantidad de datos publicados a partir de embarazos expuestos (es decir, entre 300 y 1000 resultados en embarazo), que incluyen informes individuales y algunos estudios observacionales, no indican un aumento en el riesgo de malformaciones debido al tratamiento. Sin embargo, en base a todos los datos disponibles, no se puede extraer una conclusión definitiva. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). En consecuencia, quetiapina sólo se debe usar durante el embarazo si los beneficios justifican los potenciales riesgos.

Tercer trimestre

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo quetiapina) durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de reacciones adversas, incluyendo síntomas extrapiramidales o de privación, que podrían variar de intensidad y duración después del parto. Ha habido informes de agitación, hipertonía, hipotonía, temblores, somnolencia, dificultad respiratoria o trastorno alimentario. En consecuencia, los neonatos deben recibir un monitoreo cuidadoso.

Lactancia

En base a datos muy limitados a partir de informes publicados sobre excreción de quetiapina en la leche materna, la excreción de quetiapina a dosis terapéuticas parece ser inconsistente. Debido a la falta de datos robustos, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o bien discontinuar la terapia con quetiapina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

Fertilidad

Los efectos de la quetiapina en la fertilidad humana no han sido evaluados. En ratas se observaron efectos asociados a niveles de prolactina elevados, aunque no son directamente relevantes para seres humanos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Considerando sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, la quetiapina podría interferir con las actividades que requieren alerta mental. En consecuencia, se debe recomendar a los pacientes no conducir ni operar maquinaria hasta que se conozca la sensibilidad individual.

4.8 Efectos indeseables

Las reacciones farmacológicas adversas (ADRs) más comunes informadas con quetiapina ($\geq 10\%$) son somnolencia, mareo, cefalea, sequedad bucal, síntomas de privación (discontinuación), elevación en los niveles de triglicéridos en suero, aumento del colesterol total (principalmente colesterol LDL), reducción del colesterol HDL, aumento de peso, disminución de hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

La incidencia de ADRs asociadas a terapia con quetiapina, son tabulados a continuación de acuerdo al formato recomendado por el Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (Grupo de Trabajo CIOMS III 1995).

Las frecuencias de eventos adversos se clasifican del siguiente modo: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10.000$), desconocidos (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y sistema linfático

Muy frecuente: Disminución de hemoglobina ²²

Frecuente: Leucopenia ^{1,28}, menor conteo de neutrófilos, aumento de eosinófilos ²⁷

Poco frecuente: Neutropenia ¹, Trombocitopenia, anemia, conteo menor de plaquetas ¹³

Raro: Agranulocitosis ²⁶

Trastornos del Sistema Inmune

Poco frecuente: Hipersensibilidad (incluyendo reacciones cutáneas alérgicas)

Muy raro: Reacción anafiláctica ⁵

Trastornos endócrinos

Frecuente: Hiperprolactinemia ¹⁵, reducciones en T₄ total ²⁴, reducciones en T₄ libre ²⁴, reducciones en T₃ total ²⁴, aumentos en TSH ²⁴

Poco frecuente: Reducciones en T₃ libre ²⁴, hipotiroidismo ²¹

Muy raro: Secreción inadecuada de hormona antidiurética

Metabolismo y trastornos nutricionales

Muy frecuente: Aumento en niveles de triglicéridos en suero ^{10,30}, aumentos de colesterol total (principalmente colesterol LDL) ^{11,30}, reducciones en colesterol HDL ^{17,30}, aumento de peso ^{8,30}

Frecuente: Mayor apetito, glucosa sanguínea aumentada hasta niveles hiperglicémicos ^{6,30}

Poco frecuente: Hiponatremia ¹⁹, diabetes mellitus ^{1,5}, exacerbación de diabetes preexistente

Raro: Síndrome metabólico ²⁹

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Sueños anormales y pesadillas, ideación y comportamiento suicida ²⁰

Raro: Sonambulismo y reacciones asociadas como hablar en el sueño y trastorno alimentario asociado al sueño

Alteraciones del sistema nervioso

Muy frecuente: Mareo ^{4,16}, somnolencia ^{2,16}, cefalea, síntomas extrapiramidales ^{1,21}

Frecuente: Disartria

Poco frecuente: Convulsiones ¹, síndrome de piernas inquietas, disquinesia tardía ^{1,5}, síncope ^{4,16}

Trastornos cardíacos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUFRENIM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

Frecuente: Taquicardia ⁴, palpitaciones ²³
Poco frecuente: prolongación QT ^{1,12, 18}, bradicardia ³²
Desconocido: Cardiomiopatía, miocarditis

Trastornos oculares

Frecuente: Visión borrosa

Trastornos vasculares

Frecuente: Hipotensión ortostática ^{4,16}
Raro: Tromboembolismo venoso ¹
Desconocido: Infarto³³

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuente: Disnea ²³
Poco frecuente: Rinitis

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Sequedad bucal
Frecuente: Constipación, dispepsia, vómitos ²⁵
Poco frecuente: Disfagia ⁷
Raro: Pancreatitis ¹, obstrucción intestinal/íleo

Trastornos hepatobiliares

Frecuente: Aumento en alanino aminotransferasa en suero (ALT) ³, elevación de niveles gama GT ³
Poco frecuente: Elevaciones de aspartato aminotransferasa en suero (AST) ³
Raro: Ictericia ⁵, hepatitis

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo

Muy raro: Angioedema ⁵, síndrome de Stevens-Johnson ⁵
Desconocidos: Necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), Vasculitis cutánea. Pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP)

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo

Muy raro: Rabdomiólisis

Trastornos urinarios y renales

Poco frecuente: Retención de orina

Embarazo, puerperio y afecciones perinatales

Desconocidos: Síndrome de privación farmacológica neonatal ³¹

Trastornos de mamas y sistema reproductivo

Poco frecuente: Disfunción sexual
Raro: Priapismo, galactorrea, hinchazón de mamas, trastorno menstrual

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Poco frecuente: Síntomas de privación (discontinuación) ^{1,9}
Frecuente: Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, pirexia
Raro: Síndrome neuroléptico maligno ¹, hipotermia

Investigaciones

Raro: Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre ¹⁴

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUFRENIM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

1. Ver sección 4.4.
2. Puede aparecer somnolencia, habitualmente durante las primeras 2 semanas de tratamiento y por lo general se resuelve con la administración permanente de quetiapina.
3. Se han observado elevaciones asintomáticas (cambio del valor normal a $> 3X$ ULN en cualquier instante) en transaminasas séricas (ALT, AST) o niveles gama GTen algunos pacientes tratados con quetiapina. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles con el tratamiento permanente con quetiapina.
4. Al igual que con otros antipsicóticos con actividad bloqueadora alfa 1 adrenérgica, quetiapina puede inducir en general hipotensión ortostática, asociada a mareo, taquicardia y en algunos pacientes síncope, especialmente durante el período de titulación de dosis inicial (ver sección 4.4).
5. Los cálculos de frecuencia para éstas ADRs sólo se han realizado a partir de datos posventa con la formulación de quetiapina de liberación inmediata
6. Glucosa sanguínea en ayunas ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) o glucosa sanguínea no en ayunas ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l/L) al menos en una ocasión.
7. Sólo se observó un aumento en el porcentaje de disfagia con quetiapina vs. placebo en ensayos clínicos en depresión bipolar.
8. Basado en $>7\%$ de aumento en el peso corporal respecto a la línea basal. Ocurre principalmente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.
9. Los siguientes síntomas de privación han sido observado con mayor frecuencia en ensayos clínicos de monoterapia controlados con placebo en cuadros agudos, los cuales evaluaron los síntomas de discontinuación: insomnio, náusea, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente después de 1 semana post discontinuación.
10. Triglicéridos ≥ 200 mg/dl (≥ 2.258 mmol/l) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 150 mg/dl (≥ 1.694 mmol/l) (pacientes < 18 años de edad) al menos en 1 ocasión.
11. Colesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacientes < 18 años de edad) al menos en 1 ocasión. Se observa con mucha frecuencia un aumento del colesterol LDL ≥ 30 mg/dl (≥ 0.769 mmol/l). El cambio promedio entre pacientes que tuvieron el incremento fue de 41.7 mg/dl (≥ 1.07 mmol/l).
12. Ver texto a continuación
13. Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/l$ al menos en 1 ocasión
14. Basado en informes de eventos adversos de ensayos clínicos de aumento de creatina fosfoquinasa no asociado a síndrome neuroléptico maligno
15. Niveles de prolactina (pacientes > 18 años de edad): > 20 μ g/l (> 869.56 pmol/l) hombres; > 30 μ g/l (> 1304.34 pmol/l) mujeres en cualquier instante.
16. Podría llevar a caídas.
17. Colesterol HDL: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) hombres; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) mujeres en cualquier instante.
18. Incidencia de pacientes que tienen una desviación QTc de < 450 mseg a ≥ 450 mseg con un incremento ≥ 30 mseg. En ensayos controlados con placebo con quetiapina, el cambio promedio y la incidencia de pacientes que tienen una desviación hasta un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.
19. Cambio de > 132 mmol/L a ≤ 132 mmol/l/L al menos en una ocasión
20. Se han informado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante terapia con quetiapina de liberación prolongada o poco después de discontinuar el tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.1).
21. Ver sección 5.1
22. Disminución de hemoglobina a ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l/L) en hombres, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l/L) en mujeres al menos en una ocasión ocurrió en el 11% de los pacientes con quetiapina en todos los ensayos, incluyendo extensiones abiertas. Para estos pacientes, la reducción máxima promedio de hemoglobina en cualquier instante fue -1.50 g/dl.
23. Estos informes ocurrieron a menudo en el contexto de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EUFRENIM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

24. Basado en cambios desde la línea basal normal a un valor posiblemente de importancia clínica en cualquier momento post línea basal en todos los ensayos. Cambios en T₄ total, T₄ libre, T₃ total y T₃ y libre se definen como <0.8 x LLN (pmol/L) y el cambio en TSH es > 5 mIU/L en cualquier momento.
25. Basado en el mayor porcentaje de vómito en pacientes ancianos (>65 años de edad).
26. Basado en el cambio de neutrófilos desde $\geq 1.5 \times 10^9/l$ en la línea basal hasta $< 0.5 \times 10^9/l$ en cualquier instante durante el tratamiento y basado en pacientes con neutropenia severa ($< 0.5 \times 10^9/l$) e infección durante todos los ensayos clínicos con quetiapina (ver sección 4.4).
27. Basado en cambios desde la línea basal normal a un valor posiblemente de importancia clínica en cualquier momento post línea basal en todos los ensayos. Los cambios en eosinófilos se definen como $> 1 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.
28. Basado en cambios desde la línea basal normal a un valor posiblemente de importancia clínica en cualquier momento post línea basal en todos los ensayos. Los cambios en glóbulos blancos se definen como $\leq 3 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.
29. En base a informes de eventos adversos de síndrome metabólico para todos los ensayos clínicos con quetiapina.
30. En algunos pacientes se observó un agravamiento en más de uno de los factores metabólicos de peso, glucosa sanguínea y lípidos observados en estudios clínicos (ver sección 4.4).
31. Ver sección 4.6
32. Puede ocurrir durante o cerca del inicio del tratamiento y se asocia a hipotensión y/o síncope. Frecuencia basada en informes de eventos adversos de bradicardia y eventos relacionados en todos los ensayos clínicos con quetiapina.
33. Basado en un estudio epidemiológico retrospectivo no aleatorio.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en asociación con el tratamiento con quetiapina.

Se han informado casos de prolongación QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada, paro cardíaco y torsión de punta con el uso de neurolépticos y se consideran efectos de clase.

Niños y adolescentes (10 a 17 años de edad)

Las mismas Reacciones Adversas al Medicamento descritas con anterioridad para adultos se deben considerar para niños y adolescentes. La siguiente lista resume las Reacciones Adversas al Medicamento que ocurren en una categoría de mayor frecuencia en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) que en la población de adultos o las Reacciones Adversas al Medicamento que no han sido identificadas en la población adulta.

Las frecuencias de eventos adversos se clasifican del siguiente modo: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($> 1/10.000$ a $< 1/1000$) y muy raros ($< 1/10.000$).

Trastornos endócrinos

Muy frecuente: Aumentos de prolactina ¹

Metabolismo y trastornos nutricionales

Muy frecuente: aumento del apetito

Alteraciones del sistema nervioso

Muy frecuente: Síntomas extrapiramidales ^{3,4}

Frecuente: Síncope

Trastornos vasculares

Muy frecuente: Aumentos de la presión arterial ²

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuente: Rinitis

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Vómito

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Frecuente: Irritabilidad ³

1. Niveles de prolactina (pacientes <18 años de edad): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) hombres; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) mujeres en cualquier instante. Menos de 1% de los pacientes tuvo un aumento en el nivel de prolactina >100 µg/l.
2. En base a cambios sobre límites clínicamente significativos (adaptado de los Institutos Nacionales de Salud) o incrementos >20 mmHg para la presión arterial sistólica o >10 mmHg para presión diastólica en cualquier instante en 2 ensayos agudos controlados con placebo (3-6 semanas) en niños y adolescentes.
3. Nota: La frecuencia es consistente con la observada en adultos, pero la irritabilidad se podría asociar a implicancias clínicas distintas en niños y adolescentes en comparación con adultos.
4. Ver sección 5.1

4.9 Sobredosis

Síntomas

En general, los signos y síntomas informados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del ingrediente activo, por ejemplo: somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión y efectos anticolinérgicos.

La sobredosis podría llevar a una prolongación QT, convulsiones, epilepsia, rabdomiólisis, depresión respiratoria, retención de orina, confusión, delirio y/o agitación, coma y muerte.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular severa preexistente podrían presentar mayor riesgo de los efectos de sobredosis (ver sección 4.4: Cardiovascular).

Manejo de la sobredosis

No existe un antídoto específico para la quetiapina. En caso de signos severos, se debe considerar la posibilidad de un compromiso farmacológico múltiple, y se recomiendan procedimientos de cuidados intensivos, incluyendo establecer y mantener una vía aérea abierta, asegurando una adecuada oxigenación y ventilación y brindar monitoreo y soporte al sistema cardiovascular.

En base a la literatura publicada, los pacientes con delirio y agitación y un síndrome anticolinérgico claro podría ser tratados con fisostigmina, 1-2 mg (bajo monitoreo ECG permanente). Esto no se recomienda como tratamiento estándar, debido al efecto potencial negativo de la fisostigmina sobre la conductancia cardíaca. La fisostigmina se podría usar si no existen aberraciones ECG. No usar fisostigmina en caso de disritmias, algún grado de bloqueo cardíaco o ensanchamiento QRS.

Aunque la prevención de la absorción en sobredosis no ha sido investigada, se puede indicar lavado gástrico en intoxicación grave y si es posible realizarlo dentro de la hora posterior a la ingesta. Se debe considerar la administración de carbón activado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EUFRENIM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

En caso de sobredosis por quetiapina, la hipotensión refractaria debe ser tratada con medidas adecuadas, tales como líquidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos. Se debe evitar el uso de adrenalina y dopamina, ya que la estimulación beta podría agravar la hipotensión en el caso de bloqueo alfa inducido por quetiapina.

El monitoreo y la supervisión médica estricta deben ser permanentes hasta la recuperación del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármaco-terapéutico: Antipsicóticos, diazepinas, oxazepinas y tiazepinas
Código ATC: N05A H04

Mecanismo de acción

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito activo en plasma humano norquetiapina interactúan con un amplio rango de receptores de neurotransmisores. Quetiapina y norquetiapina presentan afinidad por receptores cerebrales de serotonina (5HT₂) y dopamina D₁ y D₂. Se piensa que esta combinación de antagonismo de receptores con una mayor selectividad por receptores 5HT₂ respecto a D₂ contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y bajos niveles de efectos secundarios extrapiramidales (EPS) de quetiapina en comparación con los antipsicóticos típicos.

Quetiapina y norquetiapina no tienen una afinidad apreciable por receptores de benzodiazepinas, pero tienen alta afinidad a nivel de receptores histaminérgicos y adrenérgicos α₁, con una moderada afinidad a nivel de receptores α₂ adrenérgicos. Quetiapina también tiene baja o ninguna afinidad por los receptores muscarínicos, mientras que norquetiapina tiene una moderada a alta afinidad por varios receptores muscarínicos, lo que puede explicar los efectos anticolinérgicos. La inhibición de NET y la acción agonista parcial en sitios 5HT_{1A} por quetiapina podría contribuir a la eficacia terapéutica del fármaco como antidepresivo.

Efectos farmacodinámicos

Quetiapina es activa en pruebas de actividad antipsicótica, como la evitación condicionada. Además, bloquea la acción de los agonistas de dopamina, medido ya sea en forma conductual o electrofisiológica, y eleva las concentraciones de metabolitos de dopamina, un índice neuroquímico de bloqueo de receptores D₂.

En pruebas preclínicas predictoras de EPS, quetiapina es diferente a los antipsicóticos típicos y tiene un perfil atípico. Quetiapina no produce súper sensibilidad de receptores de dopamina D₂ después de su administración crónica. Quetiapina sólo produce una catalepsia débil a dosis efectivas que bloquean el receptor D₂ de dopamina. Quetiapina demuestra selectividad por el sistema límbico al producir bloqueo por despolarización de las neuronas mesolímbicas pero no las neuronas nigroestriadas que contienen dopamina, después de su administración crónica. Quetiapina presenta desventajas distónicas mínimas en monos *Cebus* sensibilizados con haloperidol o sin experiencia con el fármaco, después de su administración aguda y crónica (ver sección 4.8).

Eficacia clínica

Esquizofrenia

En 3 ensayos clínicos controlados con placebo en paciente con esquizofrenia, usando dosis variables de quetiapina, no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento con quetiapina y placebo respecto a la incidencia de EPS o el uso concomitante de anticolinérgicos. Un ensayo controlado con placebo que evaluó dosis fijas de quetiapina para un rango de 75 a 750 mg/día

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EUFRENIM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

no mostró evidencia de aumento de EPS o el uso de anticolinérgicos concomitantes. La eficacia a largo plazo de quetiapina liberación inmediata en la prevención de recidivas esquizofrénicas no ha sido verificada en ensayos clínicos con ciego. En ensayos abiertos en pacientes con esquizofrenia, quetiapina fue efectiva en mantener la mejoría clínica durante la terapia continuada en pacientes que mostraron una respuesta terapéutica inicial, lo que indica cierta eficacia en el largo plazo.

Trastorno Bipolar

En 4 ensayos clínicos controlados con placebo que evaluaron dosis de quetiapina de hasta 800 mg/día para el tratamiento de episodios maníacos moderados a severos, 2 en monoterapia y como terapia combinada con litio o divalproex, no hubo diferencia entre los grupos de tratamiento con quetiapina y placebo en la incidencia de EPS o el uso concomitante de anticolinérgicos.

En el tratamiento de episodios maníacos moderados a severos, quetiapina demostró eficacia superior al placebo en reducir los síntomas maníacos a las semanas 3 y 12, en 2 ensayos con monoterapia.

No existen datos de estudios de largo plazo para demostrar la efectividad de quetiapina en prevenir episodios maníacos o depresivos posteriores. Los datos de quetiapina asociada a divalproex o litio en episodios maníacos moderados a severos en las semanas 3 y 6 son limitados; sin embargo, la terapia combinada fue bien tolerada. Los datos mostraron un efecto aditivo a la semana 3. Un segundo estudio no demostró un efecto aditivo a la semana 6.

La dosis mediana en la última semana de quetiapina en respondedores fue aproximadamente de 600 mg/día y aproximadamente el 85% de los respondedores estuvieron en el rango de dosis de 400 a 800 mg/día.

En 4 ensayos clínicos con una duración de 8 semanas en pacientes con episodios depresivos moderados a severos en trastorno bipolar I o trastorno bipolar II, quetiapina de 300 mg y 600 mg liberación inmediata fue significativamente superior respecto a pacientes tratados con placebo para las mediciones de respuesta pertinentes: mejoría media en el MADRS y para una respuesta definida al menos como el 50% de mejoría en el puntaje MADRS total respecto a la línea basal. No hubo diferencia en la magnitud del efecto entre los pacientes que recibieron 300 mg de quetiapina liberación inmediata y aquellos que recibieron una dosis de 600 mg.

En la fase de continuación en 2 de estos estudios, se demostró que el tratamiento de largo plazo de pacientes que respondieron a quetiapina liberación inmediata de 300 mg o 600 mg fue eficaz comparado con el tratamiento con placebo respecto a los síntomas depresivos, pero no en relación con los síntomas maníacos.

En 2 estudios de prevención de recurrencia que evaluaron quetiapina asociada a estabilizadores del ánimo en pacientes con episodios maníacos, depresivos o mixtos, la combinación con quetiapina fue superior a la monoterapia con estabilizadores del ánimo en elevar el tiempo para la recurrencia de cualquier evento asociado al ánimo (maníaco, mixto o depresivo). Quetiapina fue administrada 2 veces al día, totalizando 400 mg a 800 mg al día como terapia combinada con litio o valproato.

En un estudio aleatorizado de 6 semanas con litio y quetiapina de liberación prolongada versus placebo y quetiapina de liberación prolongada en pacientes adultos con manía aguda, la diferencia en la mejoría promedio YMRS entre el grupo con adición de litio y el grupo con adición de placebo fue de 2.8 puntos y la diferencia en el porcentaje de respondedores (definido como mejoría de 50% sobre la línea basal en el YMRS) fue de 11% (79% en el grupo con litio y 68% en el grupo con placebo).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EUFRENIM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

En un estudio de largo plazo (hasta 2 años de tratamiento) que evaluó la prevención de recurrencia en pacientes con episodios maníacos, depresivos o mixtos, quetiapina fue superior al placebo en elevar el tiempo para recurrencia de cualquier evento (maníaco, mixto o depresivo) en pacientes con trastorno bipolar I. La cantidad de pacientes con 1 evento fue de 91 (22.5%) en el grupo con quetiapina, 208 (51.5%) en el grupo con placebo y 95 (26.1%) en los grupos tratados con litio, respectivamente. En pacientes que respondieron a quetiapina, al comparar el tratamiento continuado con quetiapina respecto al cambio a litio, los resultados indicaron que un cambio a tratamiento con litio no parece guardar relación con un mayor tiempo para la recurrencia de un evento.

Los ensayos clínicos han demostrado que quetiapina es efectiva en esquizofrenia y manía al administrarse 2 veces al día, aunque quetiapina tiene una vida media farmacocinética aproximadamente de 7 horas. Esto está respaldado además por los datos de un estudio de tomografía de emisión de positrones (PET) que identificó que en el caso de quetiapina, la ocupación de receptores 5HT₂ y D₂ se mantiene hasta por 12 horas. La seguridad y eficacia de dosis superiores a 800 mg/día no han sido evaluadas.

Seguridad clínica

En ensayos clínicos de corto plazo controlados con placebo en esquizofrenia y manía bipolar, la incidencia acumulada de síntomas extrapiramidales fue similar al placebo (esquizofrenia: 7.8% para quetiapina y 8.0% para placebo; manía bipolar: 11.2% para quetiapina y 11.4% para placebo). Se observaron mayores porcentajes de síntomas extrapiramidales en pacientes tratados con quetiapina respecto a aquellos tratados con placebo en ensayos clínicos de corto plazo controlados con placebo en trastorno depresivo mayor (MDD) y depresión bipolar. En ensayos de depresión bipolar de corto plazo controlados con placebo, la incidencia acumulada de síntomas extrapiramidales fue de 8.9% para quetiapina en comparación a un 3.8% para el placebo. En ensayos clínicos de corto plazo controlados con placebo con monoterapia en trastorno depresivo mayor, la incidencia acumulada de síntomas extrapiramidales fue de 5,4% para quetiapina de liberación prolongada y 3,2% para el placebo. En un ensayo de corto plazo controlado con placebo con monoterapia en pacientes ancianos con trastorno depresivo mayor, la incidencia acumulada de síntomas extrapiramidales fue de 9,0% para quetiapina de liberación prolongada y 2,3% para el placebo. En depresión bipolar y MDD, la incidencia de eventos adversos individuales (por ejemplo, acatisia, trastorno extrapiramidal, temblores, disquinesia, distonía, intranquilidad, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotora y rigidez muscular) no superó el 4% en cualquier grupo de tratamiento.

En estudios de corto plazo, con dosis fija (50 mg/d a 800 mg/d) (con variación de 3 a 8 semanas), la media de incremento de peso para pacientes tratados con quetiapina varió de 0.8 kg para la dosis diaria de 50 mg a 1.4 kg para la dosis diaria de 600 mg (con un aumento menor para la dosis diaria de 800 mg), comparado con 0.2 kg para los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes tratados con quetiapina que aumentó $\geq 7\%$ del peso corporal varió de 5.3% para la dosis diaria de 50 mg a 15.5% para la dosis diaria de 400 mg (con un aumento menor para las dosis diarias de 600 y 800 mg), comparado con un 3.7% para pacientes tratados con placebo.

Un estudio aleatorizado de 6 semanas de litio y quetiapina vs. placebo y quetiapina en pacientes adultos con manía aguda indicó que la combinación de quetiapina con litio lleva a más eventos adversos (63% versus 48% en quetiapina en combinación con placebo). Los resultados de seguridad mostraron una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales informados en el 16.8% de los pacientes en el grupo de litio complementario y 6.6% en el grupo con placebo complementario, la mayoría de los cuales consistió en temblor, informado en el 15.6% de los pacientes en el grupo con litio complementario y 4.9% en el grupo con placebo complementario. La incidencia de somnolencia fue mayor en el grupo de quetiapina con litio adicional (12.7%) comparado con el grupo de quetiapina con placebo adicional

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EUFRENIM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

(5.5%). Además, un mayor porcentaje de pacientes tratados en el grupo con litio adicional (8.0%) tuvo aumento de peso ($\geq 7\%$) al término del tratamiento comparado con pacientes en el grupo con placebo adicional (4.7%).

Los ensayos de prevención de recidivas de largo plazo tuvieron un período de fase abierta (de 4 a 36 semanas) durante el cual los pacientes fueron tratados con quetiapina, seguido por un período de privación aleatorizado durante el cual los pacientes fueron distribuidos al azar a quetiapina o placebo. Para pacientes que fueron aleatorizados a quetiapina, la media de aumento de peso durante el período abierto fue de 2.56 kg y a la semana 48 del período aleatorizado, la media de aumento de peso fue de 3.22 kg, comparado con la línea basal abierta. Para pacientes que fueron aleatorizados a placebo, la media de aumento de peso durante el período abierto fue de 2,39 kg y a la semana 48 del período aleatorizado, la media de aumento de peso fue de 0,89 kg, comparado con la línea basal abierta.

En estudios controlados con placebo en pacientes ancianos con psicosis asociada a demencia, la incidencia de eventos adversos cerebrovasculares por 100 pacientes-año no fue mayor en los pacientes tratados con quetiapina respecto a aquellos tratados con placebo.

En todos los ensayos de corto plazo controlados con placebo con monoterapia en pacientes con un conteo basal de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$, la incidencia de al menos 1 ocurrencia de cambio en el conteo de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$, fue de 1.9% en pacientes tratados con quetiapina, comparado con 1,5% en pacientes tratados con placebo. La incidencia de desviaciones >0.5 - $<1.0 \times 10^9/L$ fue la misma (0.2%) en pacientes tratados con quetiapina respecto a los tratados con placebo. En todos los ensayos clínicos (controlados con placebo, abiertos, con comparador activo) en pacientes con un conteo basal de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$, la incidencia de al menos 1 ocurrencia de desviación en el conteo de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ fue de 2.9% y $< 0,5 \times 10^9/L$ fue de 0.21% en pacientes tratados con quetiapina.

El tratamiento con quetiapina se asoció a reducciones dosis dependientes en los niveles de hormona tiroidea. La incidencia de desviaciones en la TSH fue de 3,2% para quetiapina vs. 2,7% para el placebo. La incidencia de desviaciones recíprocas potencial y clínicamente significativas de T_3 o T_4 y TSH en estos ensayos fueron raras, y los cambios observados en los niveles de hormona tiroidea no se asociaron a hipotiroidismo clínicamente sintomático.

La reducción de T_4 libre y total fue máxima dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento con quetiapina, sin una reducción adicional durante el tratamiento de largo plazo. Para 2/3 de todos los casos, el cese del tratamiento con quetiapina se asoció a la reversión de los efectos sobre T_4 libre y total, independiente de la duración del tratamiento.

Catarata/opacidad del cristalino

En un ensayo clínico para evaluar el potencial de generación de cataratas con quetiapina (200-800 mg/día) versus risperidona (2-8 mg) en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, el porcentaje de pacientes con opacidad del cristalino no fue superior en quetiapina (4%) comparado con risperidona (10%), para pacientes al menos con 21 meses de exposición.

Población pediátrica

Eficacia clínica

La eficacia y seguridad de quetiapina fueron estudiadas en un estudio de 3 semanas controlado con placebo para el tratamiento de manía (n= 284 pacientes de Estados Unidos de 10 a 17 años de edad). Cerca del 45% de la población de pacientes tenía diagnóstico adicional de ADHD. Además se realizó un estudio de 6 semanas controlado con placebo para el tratamiento de esquizofrenia (n = 222 pacientes de 13 a 17 años de edad). En ambos estudios se excluyeron aquellos pacientes con falta de respuesta conocida a quetiapina. El tratamiento con quetiapina fue iniciado a 50 mg/día y el día 2 aumentó a 100 mg/día; con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EUFRENIM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

posterioridad la dosis fue titulada hasta una dosis objetivo (manía 400-600 mg/día; esquizofrenia 400-800 mg/día) utilizando incrementos de 100 mg/día administrados 2 o 3 veces al día.

En el estudio de manía, la diferencia en el cambio medio LS respecto a la línea basal en el puntaje total YMRS (ingrediente activo menos placebo) fue de -5.21 para quetiapina 400 mg/día y -6,56 para quetiapina 600 mg/día. Los porcentajes de respondedores (mejoría YMRS $\geq 50\%$) fueron de 64% para quetiapina 400 mg/día, 58% para 600 mg/día y 37% en el grupo placebo.

En el estudio de esquizofrenia, la diferencia en el cambio medio LS respecto a la línea basal en el puntaje total PANSS (ingrediente activo menos placebo) fue de -8,16 para quetiapina 400 mg/día y -9,29 para quetiapina 800 mg/día. Ni el régimen con dosis baja (400 mg/día) ni el régimen con dosis elevada (800 mg/día) de quetiapina fue superior al placebo respecto al porcentaje de pacientes que lograron respuesta, definida como $\geq 30\%$ de reducción respecto a la línea basal en el puntaje total PANSS. Tanto en manía como en esquizofrenia, las dosis mayores generaron porcentajes de respuesta numéricamente menores.

En un tercer ensayo de monoterapia de corto plazo controlado con placebo con quetiapina en pacientes niños y adolescentes (10 a 17 años de edad) con depresión bipolar, la eficacia no fue demostrada.

No se dispone de datos sobre la mantención del efecto o prevención de recurrencia en este grupo etario.

Seguridad clínica

En los ensayos pediátricos de corto plazo con quetiapina antes descritos, los porcentajes de EPS en el grupo con principio activo vs. placebo fueron de 12.9% vs. 5.3% en el ensayo de esquizofrenia, 3.6% vs. 1.1% en el ensayo de manía bipolar y 1.1% vs. 0% en el ensayo de depresión bipolar. Los porcentajes de aumento de peso $\geq 7\%$ del peso corporal basal en el grupo con principio activo vs. placebo fueron de 17% vs. 2.5% en los ensayos de esquizofrenia y manía bipolar, y 12.5% vs. 6% en el ensayo de depresión bipolar. Los porcentajes de eventos asociados a suicidio en el grupo con ingrediente activo vs. placebo fueron de 1.4% vs. 1.3% en el ensayo de esquizofrenia, 1.0% vs. 0% en el ensayo de manía bipolar y 1.1% vs. 0% en el ensayo de depresión bipolar. Durante una fase de seguimiento post tratamiento ampliada del ensayo de depresión bipolar, hubo 2 eventos adicionales asociados a suicidio en 2 pacientes; uno de estos pacientes estaba con quetiapina al momento del evento.

Tratamiento de largo plazo

Una extensión abierta de 26 semanas a los ensayos agudos (n= 380 pacientes) con quetiapina dosificada con flexibilidad a 400-800 mg/día brindó datos de seguridad adicionales. Se informaron aumentos de la presión arterial en niños y adolescentes y mayor apetito; los síntomas extrapiramidales y elevaciones de la prolactina sérica fueron informados con mayor frecuencia en niños y adolescentes que en pacientes adultos (ver secciones 4.4 y 4.8).

Con respecto al aumento de peso, al ajustar para crecimiento normal en el largo plazo, se utilizó un incremento de al menos 0.5 de desviación estándar respecto a la línea basal en el Índice de Masa Corporal (IMC) como medida de un cambio clínicamente significativo; el 18.3% de los pacientes que fueron tratados con quetiapina al menos por 26 semanas cumplieron con este criterio.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EUFRENIM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

Absorción

Quetiapina es bien absorbida y ampliamente metabolizada después de su administración oral. La biodisponibilidad de quetiapina no es afectada significativamente por la administración con alimentos. Las concentraciones molares máximas en el estado estable del metabolito activo norquetiapina son un 35% de la observada para quetiapina. La farmacocinética de quetiapina y norquetiapina es lineal a través del rango de dosificación aprobado.

Distribución

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

Metabolismo

Quetiapina es ampliamente metabolizada por el hígado, donde el compuesto original representa menos del 5% de la sustancia inalterada en la orina o las heces, después de la administración de quetiapina radiomarcada.

Investigaciones in vitro establecieron que CYP3A4 es la principal enzima responsable del metabolismo de la quetiapina mediado por el citocromo P450. Norquetiapina es formada principalmente y eliminada vía CYP3A4.

Quetiapina y varios de sus metabolitos (incluyendo norquetiapina) resultaron ser inhibidores débiles de las actividades del citocromo humano P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 in vitro. Se observó inhibición CYP in vitro sólo a concentraciones aproximadamente 5 a 50 veces mayores a las observadas a un rango de dosis de 300 a 800 mg/día en seres humanos. En base a estos resultados in vitro, es improbable que la coadministración de quetiapina con otros fármacos lleve a una inhibición farmacológica clínicamente significativa del metabolismo del otro fármaco mediado por el citocromo P450. Según estudios en animales, parece ser que la quetiapina puede inducir enzimas del citocromo P450. Sin embargo, en un estudio de interacción específica en pacientes psicóticos, no se encontró aumento en la actividad del citocromo P450 después de la administración de quetiapina.

Eliminación

Las vidas medias de eliminación de quetiapina y norquetiapina son aproximadamente de 7 y 12 horas respectivamente. Aproximadamente el 73% de un fármaco radiomarcado fue excretado en la orina y un 21% en las heces, donde menos del 5% de la radioactividad total representa sustancia inalterada asociada al fármaco. La fracción de dosis molar promedio de quetiapina libre y el metabolito plasmático humano activo norquetiapina es <5% excretado en la orina.

Poblaciones especiales

Sexo

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

Pacientes ancianos

La depuración media de quetiapina en los ancianos es aproximadamente un 30 a 50% menor que la observada en adultos de 18 a 65 años.

Pacientes con daño renal

La depuración plasmática media de quetiapina disminuyó aproximadamente un 25% en pacientes con daño renal severo (depuración de creatinina menor a 30 ml/min/1.73 m²), pero los valores de depuración individual están dentro del rango para personas normales.

Pacientes con daño hepático

La depuración plasmática media de quetiapina disminuye aproximadamente un 25% en personas con daño hepático conocido (cirrosis alcohólica estable). Dado que la quetiapina es

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EUFRENIM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

ampliamente metabolizada por el hígado, se esperan niveles plasmáticos elevados en la población con daño hepático. El ajuste de dosis podría ser necesario en estos pacientes (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Se muestrearon datos farmacocinéticos en 9 niños de 10 a 12 años de edad y 12 adolescentes, quienes estaban con tratamiento en el estado estable con 400 mg de quetiapina de liberación inmediata 2 veces al día. En el estado estable, los niveles plasmáticos normalizados por dosis del compuesto original quetiapina en niños y adolescentes (10-17 años de edad) fueron en general similares a los de adultos, aunque el C_{max} en niños estuvo en el extremo superior del rango observado en adultos. El AUC y C_{max} para el metabolito activo norquetiapina fueron mayores aproximadamente un 62% y 49% en niños (10-12 años) respectivamente y 28% y 14% en adolescentes (13-17 años) respectivamente, comparado con adultos.

5.3 Datos de seguridad preclínicos

No hubo evidencia de genotoxicidad en una serie de estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo. En animales de laboratorio a un nivel de exposición de relevancia clínica, se observaron las siguientes desviaciones, lo cual sin embargo no ha sido confirmado en la investigación clínica de largo plazo:

En ratas, se ha observado depositación de pigmento en la glándula tiroides; en hipertrofia de células foliculares de tiroides de monos cinomolgos se ha observado reducción en los niveles plasmáticos de T3, menor concentración de hemoglobina y menor conteo de glóbulos blancos y glóbulos rojos, y en perros se observa opacidad del cristalino y cataratas (para cataratas/opacidad del cristalino ver sección 5.1).

En un estudio de toxicidad embriofetal en conejos, aumentó la incidencia fetal de flexión carpiana/tarsiana. Este efecto ocurrió en presencia de efectos maternos evidentes como un menor incremento del peso corporal. Estos efectos fueron evidentes a niveles de exposición materna similares o ligeramente por encima de la dosis terapéutica máxima en seres humanos. Se desconoce la importancia de este hallazgo para la vida humana.

En un estudio de fertilidad en ratas, se observó reducción marginal de la fertilidad masculina y pseudo embarazo, prolongación del ciclo estral, mayor intervalo precoital y menor porcentaje de embarazos. Estos efectos están relacionados con niveles de prolactina elevados y no son directamente relevantes para seres humanos debido a diferencias en las especies en el control hormonal de la reproducción.

6. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

6.1 Listado de excipientes

Cada comprimido de Eufrenim® 25 mg contiene:

Excipientes: Povidona K30, Fosfato hidróxido de calcio dihidrato, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio vegetal, Glicolato sódico de almidón de papa tipo A, Hipromelosa 2910, Macrogol 4000, Dióxido de titanio, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo, cs.

Cada comprimido de Eufrenim® 100 mg contiene:

Excipientes: Povidona K30, Fosfato hidróxido de calcio dihidrato, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio vegetal, Glicolato sódico de almidón de papa tipo A, Hipromelosa 2910, Macrogol 4000, Dióxido de titanio, Óxido de hierro amarillo, cs.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EUFRENIM COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Vida en estantería

Ver fecha de expira en la caja del medicamento.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de 30°C. Conservar en el envase original.

Este medicamento no requiere ninguna condición de almacenamiento especial.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Aprobado por Res. Exenta N° 13606 25may2022