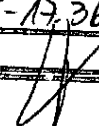


FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS	
03 FEB 2009	
Nº Ref.	7894/08
Nº Registro.	F-17.369/09
Firma Profesional.	

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

SEROQUEL XR comprimidos de liberación prolongada 50 mg, ~~150 mg~~, 200 mg, 300 mg y 400 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

SEROQUEL XR 50 mg, comprimido de liberación prolongada : Cada comprimido contiene fumarato de quetiapina que entrega una dosis de 50 mg de quetiapina base libre.

~~SEROQUEL XR 150 mg, comprimido de liberación prolongada : Cada comprimido contiene fumarato de quetiapina que entrega una dosis de 150 mg de quetiapina base libre.~~

SEROQUEL XR 200 mg, comprimido de liberación prolongada : Cada comprimido contiene fumarato de quetiapina que entrega una dosis de 200 mg de quetiapina base libre.

SEROQUEL XR 300 mg, comprimido de liberación prolongada : Cada comprimido contiene fumarato de quetiapina que entrega una dosis de 300 mg de quetiapina base libre.

SEROQUEL XR 400 mg, comprimido de liberación prolongada : Cada comprimido contiene fumarato de quetiapina que entrega una dosis de 400 mg de quetiapina base libre.

Para los Excipientes, vea la Sección 6.1

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

3. FORMA FARMACÉUTICA

50 mg en forma de cápsula, recubierto, 16.24 mm x 6.52 mm, comprimido de liberación prolongada, de color durazno

~~150 mg en forma de cápsula, recubierto, 17.22 mm x 6.65 mm, comprimido de liberación prolongada, de color blanco~~

200 mg en forma de cápsula, recubierto, 17.22 mm x 6.65 mm, comprimido de liberación prolongada, de color amarillo

300 mg en forma de cápsula, recubierto, 19 mm x 7.62 mm, comprimido de liberación prolongada, de color amarillo pálido

400 mg en forma de cápsula, recubierto, 19 mm x 7.62 mm, comprimido de liberación prolongada, de color blanco

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

SEROQUEL XR está indicado para el tratamiento ~~de~~ **agudo y de mantención de la esquizofrenia:**

- ~~● Esquizofrenia~~
- ~~● Prevención de recaídas en pacientes esquizofrénicos estables que han sido mantenidos con SEROQUEL XR~~
- Trastorno Bipolar incluyendo:
 - episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar
 - episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar
 - ~~● prevención de recurrencias en tratamiento de mantención del trastorno bipolar (episodios maníacos, mixtos o depresivos) como monoterapia o en combinación con estabilizadores del ánimo~~
- ~~● Desorden Depresivo Mayor~~
- ~~● Prevención de recaídas en pacientes con desorden depresivo mayor estables que han sido mantenidos con SEROQUEL XR~~
- **Tratamiento de mantención del trastorno bipolar en combinación con litio o divalproato ácido de sodio.**

4.2 Posología y Método de Administración

SEROQUEL XR debe ser administrado una vez al día. Con o sin comidas. Los comprimidos deben ser tragados enteros y no partirlos, masticarlos o molerlos.

Adultos:

Para el tratamiento de esquizofrenia

La dosis diaria al inicio de la terapia es 300 mg en Día 1, 600 mg en Día 2 y hasta 800 mg después del Día 2. La dosis se debe ajustar dentro del rango de dosis efectivo entre 400 mg a 800 mg por día, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente. Para mantención de la terapia en esquizofrenia no es necesario ajustar la dosis.

Para el tratamiento de los episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar

La dosis diaria al inicio de la terapia es 300mg en Día 1, 600 mg en Día 2 y hasta 800mg después del Día 2. La dosis se debe ajustar dentro del rango de dosis efectivo entre 400mg a 800mg por día, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Para el tratamiento de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar

SEROQUEL XR se debe administrar una vez al día, a la hora de acostarse en la noche.

SEROQUEL XR deberá titularse como sigue: 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). SEROQUEL XR puede titularse a 400 mg en el Día 5 y hasta 600 mg para el Día 8.

La eficacia antidepresiva fue demostrada con SEROQUEL a 300 mg y a 600 mg; sin embargo, no se observó ningún beneficio adicional en el grupo de 600 mg. (Ver 4.8 Efectos No Deseados y 5.1 Eficacia Clínica)

Para la ~~prevención de recurrencias en el tratamiento de mantención de desorden~~ del trastorno bipolar

Los pacientes que han respondido a SEROQUEL XR para el tratamiento de desorden bipolar agudo deben continuar la terapia con SEROQUEL XR con el mismo régimen de dosis. La dosis de SEROQUEL XR puede ser reajustada dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad individual del paciente dentro del rango de dosis ~~de 300 mg a 800mg/día~~ **administrando 400 a 800 mg al día, dividido en 2 dosis, en conjunto con litio ó divalproato ácido de sodio.**

~~Para el tratamiento de desorden depresivo mayor:~~

~~SEROQUEL XR se debe administrar una vez al día, a la hora de acostarse en la noche.~~

~~SEROQUEL XR deberá titularse como sigue: 50 mg en Día 1 y 2, aumentando a 150mg en Día 3 y 4. Posteriores ajustes pueden ser realizados ya sea aumentando o disminuyendo dentro del rango de dosis recomendado de 50 mg a 300 mg dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente.~~

~~Para la terapia de mantención en el desorden depresivo mayor la dosis efectiva durante el tratamiento inicial debe ser continuada. La dosis puede ser ajustada dentro del rango de dosis recomendado dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente.~~

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Cambio de SEROQUEL comprimidos de liberación inmediata:

Para la dosis más conveniente, los pacientes que actualmente están siendo tratados con dosis divididas de SEROQUEL comprimidos de liberación inmediata (SEROQUEL) pueden ser cambiados a SEROQUEL XR a la dosis equivalente diaria tomada una vez al día. Los ajustes individuales de dosis pueden ser necesarios.

Adultos mayores

Como con otros antipsicóticos, SEROQUEL XR se debe utilizar con precaución en los ancianos, especialmente durante el período inicial de la dosificación. Es posible que la tasa de titulación de la dosis de SEROQUEL XR deba ser más lenta, y la dosis terapéutica diaria más baja que lo usado en pacientes más jóvenes. El clearance plasmático promedio de quetiapina se redujo en un 30% a 50% en pacientes de mayor edad en comparación con pacientes más jóvenes. Los pacientes ancianos deben comenzar el tratamiento con 50mg/día. La dosis se puede aumentar en dosis de 50mg/día hasta la dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad del paciente individual.

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Niños y Adolescentes

La seguridad y la eficacia de SEROQUEL XR no se han evaluado en niños y adolescentes.

Insuficiencia renal

No se requiere de ajuste de la dosis.

Deterioro hepático

Quetiapina es metabolizada extensivamente por el hígado. Por lo tanto SEROQUEL XR se debe utilizar con precaución en pacientes con deterioro hepático conocido, especialmente durante el período inicial de la dosificación. Los pacientes con deterioro hepático deben iniciarse a 25 mg/día. La dosis se puede aumentar diariamente en incrementos de 25 a 50 mg/día hasta una dosis eficaz, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente individual.

4.3 Contraindicaciones

SEROQUEL XR está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquier componente de este producto.

4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales para el uso

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Neutropenia:

Neutropenia severa ($<0.5 \times 10^9/L$) ha sido raramente reportada en estudios clínicos con quetiapina. La mayoría de los casos de neutropenia severa han ocurrido durante los dos primeros meses de iniciada la terapia con quetiapina. No hubo relación aparente con la dosis. Los factores de riesgo para neutropenia incluyen conteo pre-existente bajo de células blancas (WBC) e historia de neutropenia inducida por droga. La quetiapina debe ser discontinuada en pacientes con conteo de neutrófilos $< 1.0 \times 10^9/L$. Estos pacientes deben ser observados por signos y síntomas de infección y hacer seguimiento de conteo de neutrófilos (hasta que excedan $1.5 \times 10^9/L$). (véase Sección 4.8 Efectos Indeseables)

Aumento en glucosa sanguínea e hiperglicemia:

Los aumentos de glucosa sanguínea e hiperglicemia, y reportes ocasionales de diabetes, han sido observados en estudios clínicos con quetiapina. Aunque una relación causal con diabetes no ha sido establecida, los pacientes que están en riesgo de desarrollar diabetes son aconsejados de tener monitoreo clínico apropiado. Similarmente, los pacientes con diabetes existente deben ser monitoreados por posibles exacerbaciones (véase Sección 4.8 Efectos Indeseables).

Lípidos:

Elevaciones de triglicéridos y colesterol han sido observados en estudios clínicos con quetiapina (véase Sección 4.8 Efectos Indeseables). Las elevaciones de lípidos deben ser manejados clínicamente.

Enfermedades concomitantes:

SEROQUEL XR se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular, u otras condiciones predisponiendo a la hipotensión. Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática especialmente durante el período inicial de la titulación de la dosis y, **por lo tanto, si esto ocurre, se debe considerar una reducción de la dosis o una titulación más gradual.**

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Crisis convulsivas:

En los estudios clínicos controlados no se observaron diferencias en la incidencia de convulsiones en los pacientes tratados con quetiapina o placebo. Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución al tratar a pacientes con una historia de convulsiones (véase Sección 4.8 Efectos Indeseables).

Síntomas Extrapiramidales (EPS) y Discinesia Tardía

En los estudios clínicos controlados con placebo para la esquizofrenia y manía bipolar la incidencia de síntomas extrapiramidales no fue diferente de la observada con placebo a través del rango de dosis terapéutica recomendada. Esto predice que quetiapina tiene menos potencial que los agentes antipsicóticos estándar de inducir discinesia tardía en pacientes con esquizofrenia y manía bipolar. En estudios clínicos controlados con placebo, de corto plazo, para la depresión bipolar, ~~desorden~~ ~~depresivo mayor~~, la incidencia de EPS era más alta en pacientes tratados con quetiapina que en pacientes tratados con placebo (véase la Sección 4.8). Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se deberá considerar la reducción de la dosis o la discontinuación de quetiapina.

Síndrome Neuroléptico Maligno:

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento antipsicótico, incluyendo quetiapina (véase la Sección 4.8). Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, y aumento de la fosfocinasa creatina. En tal evento, SEROQUEL XR deberá discontinuarse y administrarse el tratamiento médico apropiado.

Discontinuación:

Muy raramente se han descrito síntomas agudos de discontinuación tales como náusea, vómitos, e insomnio después del cese abrupto de los fármacos antipsicóticos incluyendo quetiapina. Se aconseja una discontinuación gradual del medicamento en un periodo de al menos una o dos semanas. (véase Sección 4.8 Efectos Indeseables)

Pacientes ancianos con demencia:

SEROQUEL XR no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia. En un meta-análisis de fármacos antipsicóticos atípicos, se ha divulgado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia están en un mayor riesgo de muerte comparado al placebo. En dos estudios controlados con placebo con una duración de 10 semanas de quetiapina en la misma población de pacientes (n=710; edad promedio: 83 años; rango 56-99 años) la incidencia de mortalidad en los pacientes tratados con quetiapina fue de 5.5% versus 3.2% en el grupo placebo. Los pacientes en estos estudios murieron de una variedad de causas que eran concordantes con las expectativas para esta población. Estos datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y la muerte en pacientes mayores con demencia.

Interacciones:

Ver también Interacciones sección (4.5)

El uso concomitante de quetiapina con inductores de las enzimas hepáticas tales como carbamazepina puede disminuir substancialmente la exposición sistémica a quetiapina. Dependiendo de la respuesta

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

clínica, es posible que se deban considerar dosis más altas de SEROQUEL XR, si se utiliza quetiapina concomitantemente con un inductor de las enzimas hepáticas.

Durante la administración concomitante de fármacos que son los inhibidores potentes de la CYP3A4 (tales como antimicóticos azoles y antibióticos macrólidos), las concentraciones plasmáticas de quetiapina pueden ser significativamente más altas que las observadas en pacientes en estudios clínicos. Como consecuencia de esto, se deberán utilizar dosis más bajas de SEROQUEL XR. Se deberá tener una consideración especial en pacientes ancianos y debilitados. Se deberá considerar la tasa de riesgo/beneficio en una base individual en todos los pacientes.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Dado los efectos primordialmente sobre el sistema nervioso central de quetiapina, SEROQUEL XR se debe utilizar con precaución conjuntamente con los otros fármacos de acción central y alcohol.

La farmacocinética del litio no se vio alterada cuando se administra conjuntamente con SEROQUEL.

La farmacocinética del valproato sódico y de SEROQUEL no fueron alterados a un grado clínicamente relevante cuando estos fármacos se administraron conjuntamente.

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente después de la co-administración con los antipsicóticos risperidona o haloperidol. Sin embargo la administración conjunta de SEROQUEL y tioridazina ocasionó incrementos en el clearance de quetiapina.

Quetiapina no indujo los sistemas de enzimas hepáticas implicados en el metabolismo de la antipirina. Sin embargo, en un estudio de la dosis múltiples en pacientes para determinar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de las enzimas hepáticas), la co-administración de carbamazepina aumentó significativamente el clearance de quetiapina. Este aumento en la separación redujo la exposición sistémica a quetiapina (según lo medido por AUC) a un promedio de 13% de la exposición durante la administración de quetiapina sola; aunque se observó un mayor efecto en algunos pacientes. Como consecuencia de esta interacción, pueden presentarse concentraciones plasmáticas más bajas, y por lo tanto, en cada paciente, se deberá dar consideración a la necesidad de una dosis más alta de SEROQUEL XR, dependiendo de la respuesta clínica. La seguridad de dosis sobre los 800mg/día no ha sido establecida en estudios clínicos.

El tratamiento continuado en dosis más altas se debe considerar solamente como resultado de una consideración cuidadosa de la evaluación del riesgo/beneficio para un paciente individual. La administración conjunta de SEROQUEL XR y con otro inductor de las enzimas microsomales, fenitoina, también causó aumentos en la separación de quetiapina. Es posible que se requieran dosis crecientes de SEROQUEL XR para mantener el control de los síntomas psicopáticos en pacientes bajo administración conjunta de SEROQUEL XR y fenitoina y otros inductores de las enzimas hepática (por ejemplo, barbitúricos, rifampicina etc.). Es posible que se deba reducir la dosis de SEROQUEL XR si se discontinúan la fenitoina o carbamazepina u otros inductores de las enzimas hepática y se substituyen por un no-inductor (por ejemplo, valproato sódico).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

La CYP3A4 es la enzima primaria responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente después de la co-administración con cimetidina, un conocido inhibidor de la enzima P450. La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente después de la co-administración con los antidepresivos imipramina (un conocido inhibidor de CYP2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor de CYP3A4 y CYP2D6). En un estudio de múltiples dosis en voluntarios sanos para determinar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con ketoconazol, la administración conjunta de ketoconazol dio lugar a un aumento en el C_{máx} promedio y AUC de quetiapina de 235% y 522%, respectivamente, con una disminución correspondiente en la separación oral promedio de 84 %. La vida media promedio de quetiapina aumentó desde 2.6 a 6.8 horas, pero el t_{máx} promedio no se vió alterado. Debido al potencial para una interacción de una magnitud similar a nivel clínico, la dosificación de SEROQUEL XR se debe reducir durante el uso concomitante de quetiapina y de los inhibidores potentes de la CYP3A4 (tales como los antimicóticos azoles y los antibióticos macrólidos).

4.6 Embarazo y Lactancia

La seguridad y la eficacia de quetiapina no se han evaluado durante el embarazo en seres humanos. Por lo tanto, SEROQUEL XR solo se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales.

Se desconoce el grado al cual quetiapina se excreta en la leche humana. Por lo tanto, se debe aconsejar a las mujeres que están amamantando que eviten amamantar mientras reciben SEROQUEL XR.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

Dados sus efectos primarios sobre el sistema nervioso central, quetiapina puede interferir con las actividades que requieren de vigilancia mental. Por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan vehículos u operen maquinarias hasta conocer su susceptibilidad individual.

4.8 Efectos no deseados

Las Reacciones Adversas al Fármaco (ADRs) más comúnmente divulgadas con quetiapina son somnolencia, mareos, boca seca, astenia leve, estreñimiento, taquicardia, hipotensión ortostática, y dispepsia.

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

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

Frecuencia	Clase de Sistema Orgánico	Evento
Muy Común (≥10%)	Trastornos gastrointestinal	Boca seca
	Desordenes generales y condiciones del sitio de administración	Síntomas por discontinuación ^{1, 10}

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Frecuencia	Clase de Sistema Orgánico	Evento	
Común (≥1% - <10 %)	Investigaciones	Elevaciones en los niveles de triglicéridos plasmáticos ¹¹ Elevaciones en el colesterol total (predominantemente colesterol LDL) ¹²	
	Trastornos del sistema nervioso	Mareos ^{1,5} Somnolencia ² , Cefalea	
	Trastornos del sistema de la sangre y linfático	Leucopenia	
	Trastornos cardíacos	Taquicardia ^{1,5}	
	Trastornos oculares	Visión borrosa	
	Trastornos gastrointestinal	Constipación Dispepsia	
	Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Astenia leve Edema periférico	
	Investigaciones	Aumento de peso ³ Elevaciones en las transaminasas plasmáticas (ALT, AST) ⁴ Conteo de neutrófilos disminuido ⁷ Elevación de glucosa sanguínea a nivel hiperglicémico ⁸	
	Trastornos del sistema nervioso	Síncope ^{1,5}	
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Rinitis	
	Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática ^{1,5}	
	No común (≥0.1% - <1%)	Desórdenes psiquiátricos	Sueños anormales y pesadillas
		Trastornos del sistema de la sangre y linfático	Eosinofilia
		Desórdenes gastrointestinales	Disfagia ⁹
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	
Investigaciones		Elevaciones en los niveles de gamma-GT ⁴	
	Trastornos del sistema nervioso	Disartria Convulsiones ¹ Síndrome piernas inquietas	

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Frecuencia	Clase de Sistema Orgánico	Evento
Raros (0.01% - <0.1%)	Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Síndrome Neuroléptico Maligno ¹
	Investigaciones	Elevación de creatin fosfoquinasa en sangre ¹³
	Trastornos del sistema reproductor y las mamas	Priapismo
Muy raros (<0.01%)	Desordenes del sistema inmune	Reacción anafiláctica ⁶

¹ Ver la Sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso.

² La somnolencia puede ocurrir, usualmente durante las primeras dos semanas del tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de quetiapina.

³ Ocurre primordialmente durante las primeras semanas del tratamiento

⁴ Se han observado elevaciones asintomáticas en los niveles de las transaminasas séricas (ALT, AST) o los gamma-GT en algunos pacientes que reciben quetiapina. Estas elevaciones fueron generalmente reversibles con el tratamiento continuado de quetiapina

⁵ Como con otros antipsicóticos con actividad de bloqueo adrenérgico alfa, quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, asociada a mareos, a taquicardia y, en algunos pacientes, a síncope, especialmente durante el período inicial de la titulación de la dosis

⁶ La inclusión de reacción anafiláctica está basada en reportes de post-marketing

⁷ En los estudios clínicos controlados con placebo, monoterapia, entre pacientes con un recuento de neutrófilos basal $\geq 1.5 \times 10^9/L$, la incidencia de al menos de una ocurrencia del recuento de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/L$ fue de 1.72% en los pacientes tratados con quetiapina, comparado a 0.73% en los pacientes tratados con placebo. En estudios clínicos realizados previo a una corrección de protocolo por discontinuación de pacientes con tratamiento por conteo emergente de neutrófilos $< 1.0 \times 10^9/L$, en pacientes con recuento de neutrófilos basal $\geq 1.5 \times 10^9/L$, la incidencia de al menos de una ocurrencia del recuento de neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/L$ fue de 0.21% en los pacientes tratados con quetiapina y 0% en pacientes tratados con placebo y la incidencia $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/L$ fue de 0.75% en pacientes tratados con quetiapina y 0.11% en pacientes tratados con placebo.

⁸ Glicemia en ayunas $\geq 126mg/dL$ o glicemia no en ayunas $\geq 200mg/dL$ en al menos una ocasión

⁹ Un aumento en el índice de disfagia con quetiapina vs. placebo sólo fue observado en estudios clínicos de depresión bipolar

¹⁰ En estudios clínicos en monoterapia, controlados con placebo, acotado, el cual evaluó el término de los síntomas, la incidencia de discontinuación de síntomas después de una abrupta cesación fue 12.1% para quetiapina y 6.7% para placebo. La incidencia de los eventos adversos individuales (e.g. insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareos e irritabilidad) no excedió de 5.3% en cualquier grupo de tratamiento y usualmente se resuelve después de 1 semana post-discontinuación

¹¹ Triglicéridos $\geq 200mg/dL$ en al menos una ocasión

¹² Colesterol $\geq 240mg/dL$ en al menos una ocasión

¹³ Basado en reportes de eventos adversos en estudios clínicos de creatin fosfoquinasa sanguínea, aumentos no asociados con síndrome neuroléptico maligno

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Síntomas Extrapiramidales

Los siguientes estudios clínicos (monoterapia y terapia combinada) incluyen tratamiento con SEROQUEL y SEROQUEL XR.

En los estudios clínicos de corto plazo, controlados con placebo para la esquizofrenia y manía bipolar la incidencia de síntomas extrapiramidales fue similar a la observada con placebo (esquizofrenia: quetiapina 7.8%, placebo 8.0%; manía bipolar quetiapina 11.2%, placebo 11.4%). En los estudios clínicos de corto plazo, controlados con placebo para depresión bipolar la incidencia de síntomas extrapiramidales fue 8.9% para quetiapina comparada a 3.8% para placebo, aunque la incidencia de los eventos adversos individuales (eg. acatisia, trastorno extrapiramidal, tremor, discinesia, distonía, inquietud, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotora y rigidez muscular) fueron generalmente pocas y no excedieron de 4% en cualquier grupo de tratamiento). En estudios clínicos a corto plazo, en monoterapia, controlados con placebo de desorden depresivo mayor la incidencia de síntomas extrapiramidales fue de 5.2% para SEROQUEL XR y de 3.2% para placebo. En un estudio clínico a corto plazo controlado, en monoterapia, en pacientes ancianos con desorden depresivo mayor, la incidencia de síntomas extrapiramidales fue de 9.0% para SEROQUEL XR y

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

2.3% para placebo. Estudios a largo plazo de esquizofrenia y trastorno bipolar ~~y desorden depresivo mayor~~ la incidencia por exposición al tratamiento de síntomas extrapiramidales fue similar entre quetiapina y placebo

Niveles tiroideos

El tratamiento con quetiapina estuvo asociado a pequeñas disminuciones asociadas a la dosis en los niveles de la hormona tiroidea, particularmente de T₄ total y T₄ libre. La reducción en T₄ total y libre era máxima durante las primeras dos a cuatro semanas del tratamiento con quetiapina, sin reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En casi todos los casos, el cese del tratamiento con quetiapina se asoció a una revocación de los efectos sobre el T₄ total y libre, independiente de la duración del tratamiento. Las reducciones menores en el T₃ total y la reversión de T₃ solo se observaron a las dosis más altas. Los niveles de TBG se mantuvieron inalterados y en general no se observaron recíprocos en TSH, sin indicación que quetiapina causa a hipotiroidismo clínicamente relevante.

4.9 Sobredosificación

En estudios clínicos, se ha reportado sobrevivencia en sobredosis aguda por sobre 30g de quetiapina. Muchos de los pacientes con sobredosis reportaron no tener eventos adversos y recuperación completa de los eventos reportados. Muerte se reportó en un estudio clínico posterior a una sobredosis de 13.6 gramos de quetiapina sola.

En la experiencia post comercialización, han habido informes muy raros de sobredosis de SEROQUEL solo, dando por resultado muerte o coma.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular pre-existente severa pueden tener un riesgo elevado de los efectos de la sobredosis (Véase sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales para el uso: Enfermedades Concomitantes)

En general, los signos y síntomas reportados fueron aquellos que resultaban de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, es decir somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión.

No existe un antídoto específico a quetiapina. En casos de una intoxicación severa, se deberá considerar la posibilidad de implicación de múltiples fármacos, y se recomienda el uso de procedimientos de cuidado intensivo, incluyendo establecer y mantener una vía aérea patente, asegurando la oxigenación y ventilación adecuada, y supervisión y soporte del sistema cardiovascular.

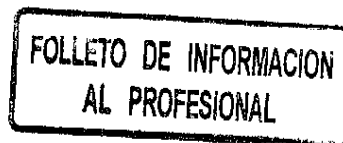
La supervisión y monitoreo médico cercano deben continuar hasta que el paciente se recupera.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antisicóticos

Categoría ATC: N05A H04



Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Mecanismo de acción:

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito plasmático humano activo, N-desalcilo quetiapina interactúan con un amplio rango de receptores del neurotransmisor. Quetiapina y N-desalcilo quetiapina exhiben afinidad para los receptores de la serotonina del cerebro (5HT₂) y dopamina D₁ y D₂. Es esta combinación de antagonismo del receptor con una selectividad más alta para 5HT₂ relativa a los receptores de la dopamina D₂ la que se cree contribuye a las características antipsicóticas clínicas y a la baja responsabilidad por efectos secundarios extrapiramidales (EPS) de SEROQUEL. Adicionalmente, la norquetiapina tiene alta afinidad por el transportador de norepinefrina (NET). Quetiapina y norquetiapina también presentan alta afinidad en los receptores histaminérgicos y adrenérgicos alfa₁, con una baja afinidad en los receptores adrenérgicos alfa₂ y receptores de serotonina 5HT_{1A}. Quetiapina no presenta afinidad apreciable a los receptores colinérgicos muscarínicos o benzodiazepínicos.

Efectos farmacodinámicos:

Quetiapina es activa en las pruebas para la actividad antipsicótica, tales como de evitación condicionada. También invierte la acción de los agonistas de la dopamina, medida ya sea a través del comportamiento o electrofisiológicamente, y eleva las concentraciones del metabolito de la dopamina, un índice neuroquímico del bloqueo del receptor de la dopamina D₂.

En las pruebas pre-clínicas predictivas de EPS, quetiapina es diferente a los antipsicóticos estándar y tiene un perfil atípico. Quetiapina no produce supersensibilidad del receptor dopamina D₂ después de la administración crónica. Quetiapina produce solamente catalepsia débil a dosis de bloqueo eficaz del receptor de la dopamina D₂. Quetiapina demuestra selectividad para el sistema límbico produciendo el bloqueo por despolarización del A10 mesolímbico pero no de las neuronas A9 nigroestriales que contienen dopamina a continuación de la administración crónica. Quetiapina exhibe mínima liability distónica en monos Cebus sensibilizados al haloperidol o naïves al fármaco después de la administración aguda y crónica. Los resultados de estas pruebas predicen que SEROQUEL debe tener responsabilidad mínima de EPS, y se ha presumido que los agentes con una responsabilidad más baja de EPS pueden también tener una responsabilidad más baja para producir discinesia tardía.

A diferencia de otros antipsicóticos, quetiapina no produce elevación sostenida de prolactina, lo cual se considera una característica de los agentes atípicos. En un estudio clínico múltiple de dosis fijas, no hubo diferencias en los niveles de prolactina al completar el estudio, para quetiapina en el rango de dosis recomendado, y placebo.

Eficacia clínica:

Los estudios clínicos han demostrado que SEROQUEL es eficaz al ser administrado dos veces al día, aunque quetiapina tiene una vida media farmacocinética de aproximadamente 7 horas. Esto es apoyado adicionalmente por los datos de un estudio de tomografía por emisión de positrones (PET) que identificó que para quetiapina, la ocupación del receptor 5HT₂ y de la dopamina D₂ se mantiene por hasta 12 horas. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de las dosis mayores a 800 mg/día.

A diferencia de muchos otros antipsicóticos, SEROQUEL no produce elevaciones sostenidas en la prolactina, que se considera una característica de los agentes atípicos. En un estudio clínico de dosis múltiple fija, no existieron diferencias en los niveles de la prolactina a la completación del estudio, para SEROQUEL a través del rango recomendado de la dosis, y placebo.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Esquizofrenia

La eficacia de SEROQUEL XR en el tratamiento de esquizofrenia fue demostrada en un estudio de 6 semanas controlado con placebo en pacientes que alcanzaron el criterio DSM-IV para esquizofrenia, y un estudio controlado activamente de cambio de SEROQUEL-a-SEROQUEL XR en pacientes ambulatorios con esquizofrenia estabilizada.

El resultado de la variable primaria en el estudio controlado con placebo fue cambiar de la basal al calculo final en el PANSS total score. SEROQUEL XR 400mg/dia, 600mg/dia y 800mg/dia fueron asociados con mejoras estadísticamente significativas de los síntomas psicóticos comparado con placebo. El tamaño del efecto de dosis de 600mg y 800mg fue mayor que con la dosis de 400mg .

En el estudio de cambio controlado activamente de 6 semanas el resultado de la variable primaria fue la proporción de pacientes que mostró falta de eficacia, e.d. quienes descontinuaron el tratamiento por falta de eficacia o aquellos que el PANSS total score aumentó un 20% o más desde la randomización a cualquier visita. En pacientes estabilizados con SEROQUEL 400mg a 800mg, la eficacia fue mantenida cuando los pacientes fueron cambiados a una dosis diaria equivalente de SEROQUEL XR dada una vez al día.

En un estudio a largo plazo en pacientes con esquizofrenia estable que han sido mantenidos con SEROQUEL XR por 16 semanas, SEROQUEL XR fue más efectivo que placebo en prevenir recaídas. Los riesgos estimados de recaídas después de 6 semanas de tratamiento fue 14.3% para el grupo de tratamiento con SEROQUEL XR comparado con 68.2% para placebo. La dosis media fue 669mg.

Manía Bipolar

En un estudio clínico, SEROQUEL XR ha demostrado ser efectivo como monoterapia en reducir los síntomas maníacos en pacientes con manía bipolar a dosis entre 400 a 800mg/dia. El efecto de SEROQUEL XR fue significativo al Día 4 y fue mantenido hasta el final del estudio (Semana 3)

En estudios clínicos, SEROQUEL ha demostrado ser efectivo como monoterapia o como terapia adjunta en la reducción de los síntomas maníacos en pacientes con manía bipolar. La dosis media promedio de la última semana de SEROQUEL en respondedores, fue de aproximadamente 600 mg/día y aproximadamente el 85% de los respondedores estaban en el rango de dosis de 400 a 800 mg/día.

Depresión Bipolar

En un estudio clínico, que incluyó pacientes con trastorno bipolar I, bipolar, II y pacientes con y sin cursos de ciclo rápidos, SEROQUEL XR ha demostrado ser efectivo en pacientes con depresión bipolar en las dosis de 300 mg/día. SEROQUEL XR era superior al placebo en la reducción del puntaje total de MADRS. El efecto antidepresivo de SEROQUEL XR fue significativo al Día 8 (Semana 1) y se mantuvo hasta el final de los estudios (Semana 8).

En dos estudios clínicos, que incluyeron pacientes con trastorno bipolar I, bipolar, II y pacientes con y sin cursos de ciclo rápidos, SEROQUEL ha demostrado ser efectivo en pacientes con depresión bipolar a dosis de 300 y 600 mg/día, sin embargo, no se observó beneficio adicional con la dosis de 600 mg/día durante el tratamiento de corta duración.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

En ambos estudios, SEROQUEL fue superior a placebo en la reducción del puntaje total de MADRS. El efecto antidepresivo de SEROQUEL fue significativo al Día 8 (Semana 1) y se mantuvo hasta el final de los estudios (Semana 8). El tratamiento con ya sea SEROQUEL 300 o 600 mg a la hora de acostarse en la noche redujo los síntomas depresivos y los síntomas de ansiedad en pacientes con depresión bipolar. Se presentaron menos episodios de manía emergente del tratamiento con cualquier dosis de SEROQUEL que con placebo. Para el grupo de dosis 300 mg, las mejoras estadísticamente significativas por sobre placebo fueron observadas en la reducción de pensamientos suicidas medidos por Ítem 10 del MADRS y la calidad de vida y satisfacción globales relacionadas con varias áreas del funcionamiento, según lo medido utilizando el Q-LES-Q(SF).

En dos estudios clínicos en depresión bipolar, la mantención de la eficacia antidepresiva fue establecida. Estos estudios incluyeron una fase dirigida de 8 semanas con placebo, seguida de una fase de continuación controlada con placebo de al menos 26 semanas pero hasta 52 semanas de duración. Se requirió que los pacientes estuvieran estables al final de la fase dirigida de modo de ser randomizado a la fase de continuación. En ambos estudios, SEROQUEL fue superior a placebo en aumentar el periodo de recurrencia de cualquier evento de ánimo (depresivo, mixto o maniaco). El riesgo de reducción desde el total de los estudios fue 49%. El riesgo de un evento del ánimo para SEROQUEL versus placebo fue reducido en 41% para la dosis de 300mg y 55% para la dosis de 600mg.

Prevenición de Recurrencias en el Tratamiento de Mantención del Trastorno Bipolar

La eficacia de SEROQUEL en el tratamiento de monoterapia para la prevención de recurrencia fue establecida en 1 estudio controlado con placebo en 1226 pacientes que alcanzaron el criterio DSM-IV para Desorden Bipolar I. El estudio incluyó pacientes cuyo episodio más reciente fue maniaco mixto, o depresivo con o sin características psicóticas. En la fase abierta, se requirió que los pacientes estuvieran estabilizados con SEROQUEL por un mínimo de 4 semanas para luego ser randomizados. En la fase de randomización, los pacientes ya sea que continúen tratamiento son SEROQUEL (300 a 800 mg por día; dosis promedio 546 mg por día) o reciban litio o placebo por 104 semanas. SEROQUEL fue superior a placebo en aumentar el tiempo para recurrencias de cualquier evento de ánimo (maniaco, mixto o depresivo), el endpoint primario. Las reducciones de riesgo fueron 74%, 73% y 75% para eventos de ánimo, maniaco y depresivo, respectivamente.

La eficacia de SEROQUEL en el tratamiento combinado para prevención de recurrencias fue establecido en 2 estudios controlados con placebo en 1326 pacientes que alcanzaron el criterio DSM-IV para Desorden Bipolar I. Los estudios incluyeron pacientes cuyo episodio más reciente fue maniaco mixto, o depresivo con o sin características psicóticas. En la fase abierta, se requirió que los pacientes estuvieran estabilizados con SEROQUEL en combinación con estabilizadores de ánimo (litio o valproato) por un mínimo de 12 semanas para luego ser randomizados. En la fase de randomización, los pacientes ya sea que continúen tratamiento son SEROQUEL (400 a 800 mg por día; dosis promedio 507 mg por día) en combinación con estabilizador del ánimo o reciban placebo en combinación con estabilizador del ánimo por 104 semanas. SEROQUEL fue superior a placebo en aumentar el tiempo para recurrencias de cualquier evento de ánimo (maniaco, mixto o depresivo), el endpoint primario. Las reducciones de riesgo fueron 70%, 67% y 74% para eventos de ánimo, maniaco y depresivo, respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

~~Desorden Depresivo Mayor~~

~~En estudios clínicos SEROQUEL XR ha demostrado ser efectivo como monoterapia y como terapia adyuvante para el tratamiento de pacientes que alcanzan el criterio DSM-IV para desorden depresivo mayor.~~

~~Tres estudios de corto plazo (6 a 8 semanas) en monoterapia, con 1445 pacientes randomizados que tenían al momento del enrolamiento una media del puntaje total de 26 del Hamilton Rating Scale for Depresión (HAM-D). SEROQUEL XR a dosis de 50 mg, 150 mg y 300 mg demostró superioridad por sobre placebo en reducir los síntomas depresivos medidos como mejoras en el puntaje total de Montgomery-Åsberg Depresión Rating Scale (MADRS). Mejoras estadísticamente significativas del desorden depresivo mayor medidos por cambios en el puntaje total MADRS fue observado al día 4. SEROQUEL XR también demostró mejoras en los síntomas ansiosos medidos por el puntaje total del Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A). La mayoría de los pacientes fueron indicados con una dosis diaria de 150 mg o 300 mg al día (un estudio incluyó una rama para dosis fija de SEROQUEL XR una vez al día de 50 mg/día)~~

~~Dos estudios a corto plazo (6 semanas), enroló 919 pacientes que habían mostrado previamente una respuesta inadecuada a al menos uno de los antidepresivos y tuvieron un promedio del puntaje total de 24 para HAM-D al momento del enrolamiento. SEROQUEL XR a dosis de 150 mg y 300 mg, dado como tratamiento adyuvante a tratamiento antidepresivo en progreso demostró superioridad por sobre terapia antidepresiva sola en la reducción de los síntomas depresivos medidos por mejora en el puntaje total (MADRS). La mejora estadísticamente significativa de los síntomas del desorden depresivo mayor medido por el puntaje total de MADRS fue observada a la semana 1. SEROQUEL XR también demostró mejoras en los síntomas ansiosos medidos por el puntaje total de HAM-A.~~

~~En un estudio de prevención de recaídas, los pacientes (n=771 pacientes randomizados) respondieron a al menos 12 semanas de tratamiento abierto con SEROQUEL XR los cuales fueron randomizados a SEROQUEL XR una vez al día o placebo por 52 semanas. SEROQUEL XR fue más efectivo que placebo en prevenir recaídas. El riesgo de recaídas fue 14.2% para pacientes tratados con quetiapina XR y 34.4% para pacientes tratados con placebo. La dosis media fue 177 mg/día.~~

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Generales:

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Quetiapina se absorbe bien y se metaboliza extensivamente después de la administración oral. Quetiapina presenta una unión a proteínas plasmáticas de aproximadamente 83%. Las concentraciones molares máximas en estado estable del metabolito activo norquetiapina son de 35% de las observadas para quetiapina.

La farmacocinética de quetiapina y norquetiapina son lineares a través del rango de dosificación aprobado. La cinética de quetiapina no difiere entre hombres y mujeres.

La quetiapina alcanza el peak de concentración plasmática a aproximadamente 6 horas después de ser administrada (Tmax). SEROQUEL XR presenta una farmacocinética proporcional a dosis hasta 800 mg administrados una vez al día. La concentración plasmática máxima (Cmax) y el area bajo la curva – tiempo (AUC) para SEROQUEL XR administrado una vez al día son comparables a aquellas

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

alcanzadas para la misma dosis total diaria de la quetiapina fumarato de liberación inmediata (SEROQUEL) administrada dos veces al día. Cuando Seroquel XR administrado una vez al día es comparada a la misma dosis diaria total de quetiapina fumarato (SEROQUEL) administrado dos veces al día, el área bajo la curva- tiempo de quetiapina (AUC) es equivalente, sin embargo la concentración plasmática máxima (Cmax) es 13% más baja. Cuando SEROQUEL XR administrada una vez al día es comparada a la misma dosis total diaria de la formulación de liberación inmediata de quetiapina (SEROQUEL) administrada una vez al día, el AUC de quetiapina XR es equivalente; y Cmax es 59% más bajo. El AUC y Cmax para el metabolito norquetiapina son 37% y 18% más bajos que el SEROQUEL, respectivamente. Las vidas medias de eliminación de quetiapina y de norquetiapina son aproximadamente de 7 y 12 horas, respectivamente.

El clearance promedio de quetiapina en los ancianos es aproximadamente 30% a 50% más bajo que lo observado en adultos con edades entre 18 a 65 años.

No hay diferencias clínicamente relevantes entre el clearance oral aparente observado (CL/F) y la exposición a quetiapina entre sujetos con esquizofrenia y trastorno bipolar.

El clearance plasmático promedio de quetiapina se redujo en aproximadamente 25% en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min/1.73m²) pero los valores de la separación individual están dentro del rango para los pacientes normales. La fracción de dosis molar promedio de quetiapina libre y el metabolito plasmático humano activo norquetiapina es < 5% excretada en la orina.

Metabolismo:

Quetiapina es metabolizada extensivamente por el hígado con el compuesto madre siendo responsable de menos de 5% de material relacionado con el fármaco inalterado en la orina o las heces, siguiendo a la administración de quetiapina radiomarcada. Aproximadamente el 73% de la radiactividad se excreta en la orina y el 21% en las heces. El clearance plasmático promedio de quetiapina se reduce en aproximadamente 25% en pacientes con deterioro hepático (cirrosis alcohólica estable). Puesto que quetiapina es metabolizada extensivamente por el hígado, se esperan niveles plasmáticos más altos en la población con deterioro hepático, y podría requerirse el ajuste de la dosificación en estos pacientes (véase la Sección 4.2: Dosificación y método de administración).

Las investigaciones in vitro establecieron que CYP3A4 es la enzima primaria responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. La norquetiapina se forma primordialmente y se elimina vía CYP3A4.

Quetiapina y varios de sus metabolitos (incluyendo norquetiapina) han demostrado ser inhibidores débiles de las actividades in vitro del citocromo P450 humano 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. La inhibición in vitro de CYP se observa solamente a concentraciones aproximadamente 5 a 50 veces más altas que las observadas a un rango de dosis de 300 a 800 mg/día en seres humanos. De acuerdo con éstos resultados in vitro, es poco probable que la co-administración de quetiapina con otros fármacos dé lugar a la inhibición farmacológica clínicamente significativa del metabolismo de la otra droga mediado por el citocromo P450.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

En un estudio para examinar el efecto de los alimentos en la biodisponibilidad de quetiapina, se encontró que una comida rica en lípidos produce aumentos estadísticamente significativos en el C_{max} de SEROQUEL XR y AUC de 44% a 52% y de 20% a 22%, respectivamente, para comprimidos de 50-mg y 300-mg. En comparación, una comida liviana no tiene efecto significativo en el C_{max} o AUC de quetiapina. Este aumento en la exposición no es clínicamente significativa, y por lo tanto SEROQUEL XR puede ser tomado con o sin comidas.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Estudios de toxicidad aguda

Quetiapina presenta una baja toxicidad aguda. Los hallazgos en ratones y ratas después de dosificación oral (500 mg/kg) o intraperitoneal (100 mg/kg) fueron típicos de un agente neuroléptico eficaz e incluyeron una menor actividad motriz, ptosis, pérdida del reflejo de enderezamiento, líquido alrededor de la boca y convulsiones.

Estudios de toxicidad de dosis repetida

En estudios de dosis múltiples en ratas, perros y monos, se observaron con quetiapina efectos del sistema nervioso central anticipados para un fármaco antipsicótico (vale decir, sedación a dosis bajas y temblor, convulsiones o prostración a exposiciones más altas).

Hiperprolactinaemia, inducida mediante la actividad de antagonista del receptor de la dopamina D₂ de quetiapina o de sus metabolitos, varió entre las especies pero fue más marcada en la rata, y un rango de efectos consiguientes a esto se observó en el estudio de 12 meses, incluyendo hiperplasia mamaria, peso pituitario creciente, peso uterino disminuido y el crecimiento realizado de las hembras.

En el ratón, rata y el mono se observaron efectos morfológicos y funcionales reversibles sobre el hígado, concordantes con la inducción enzimática hepática.

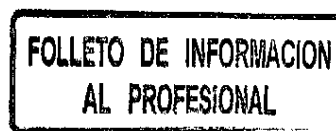
La hipertrofia celular folicular de la tiroides y los cambios concomitantes en los niveles plasmáticos de la hormona tiroidea ocurrieron en la rata y el mono.

La pigmentación de una serie de tejidos, particularmente la tiroides, no se asoció a ningún efecto morfológico o funcional.

En perros se presentaron aumentos transitorios en la frecuencia cardíaca, no acompañados con un efecto sobre la presión arterial.

Las cataratas en el triangular posterior vistas después de 6 meses en perros bajo 100 mg/kg/día fueron concordantes con la inhibición de la biosíntesis del colesterol en los cristalinos. No se observaron cataratas en los monos *Cynomolgus* dosificados a hasta 225 mg/kg/día, ni en roedores. El monitoreo en los estudios clínicos no reveló opacidades córneas relacionadas con el fármaco en el ser humano.

No se observó ninguna evidencia de disminución de los neutrófilos o agranulocitosis en ninguno de los estudios de toxicidad.



Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

6.3 Vida útil

La vida útil de SEROQUEL XR comprimidos de liberación prolongada 50mg mg, ~~150 mg~~, 200 mg, 300 mg y 400 mg es de 3 años

6.4 Precauciones especiales para la conservación

No almacenar a una temperatura superior a 30°C

6.5 Naturaleza y contenidos del envase

Depende del registro nacional.

6.6 Instrucciones para el uso, manipulación y eliminación

No aplicable

Fecha de revisión del texto: CDS - Abril 2008

AstraZeneca UK Limited, Macclesfield, Cheshire, United Kingdom

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Estudios de carcinogenicidad

En el estudio en ratas (dosis 0, 20, 75 y 250 mg/kg/día) la incidencia de adenocarcinomas mamarios se vio aumentada a todas las dosis en las ratas hembra, consecuentes a hiperprolactinaemia prolongada.

En la rata machos (250 mg/kg/día) y el ratón (250 y 750 mg/kg/día), había una incidencia creciente de adenomas benignos de la célula folicular de la tiroides, concordante con los mecanismos específicos a los roedores que se sabe resultan del mayor clearance hepático de la tiroxina.

Estudios reproductivos

Los efectos relacionados con los niveles elevados de prolactina (reducción marginal en la fertilidad masculina y pseudoembarazo, períodos de diestro prolongados, intervalo precoital creciente y tasa reducida de embarazo) se observaron en ratas, aunque éstos no son directamente relevantes a los seres humanos debido a diferencias de especies en el control hormonal de la reproducción.

Quetiapina no posee efectos teratogénicos.

Estudios de mutagenicidad

Los estudios genéticos de la toxicidad con quetiapina demuestran que no es mutágena o clastogénica.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

La sección siguiente deberá comprobarse con el producto que es comercializado.

6.1 Listado de excipientes

Núcleo

Celulosa microcristalina (Ph.Eur)
Citrato de sodio (Ph.Eur)
Lactosa monohidrato (Ph.Eur)
Estearato de magnesio (Ph.Eur)
Hidroxiopropilmetilcelulosa (hypromelosa) (Ph.Eur)
Povidona (Ph.Eur)
Dihidrato fosfato hidrógeno cálcico (Ph.Eur)
Glicolato de almidón sódico Tipo A (Ph.Eur)

Recubrimiento

Hidroxiopropilmetilcelulosa (hypromelosa) (Ph.Eur)
Polietilenglicol 400 (Macrogol 400) (Ph.Eur)
Dióxido de titanio(Ph.Eur E171)
Óxido férrico, rojo (E172) (comprimidos 50 mg)
Óxido férrico, amarillo (E172) (comprimidos 50 mg, 200 mg y 300 mg)

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

