

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA(S) FARMACÉUTICA(S),
DOSIS, VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTE(S), TITULAR(ES) DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Member State</u>	<u>Marketing Authorisation Holder</u>	<u>Invented name</u>	<u>Strength</u>	<u>Pharmaceutical Form</u>	<u>Route of administration</u>
AT - Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 50 mg – Retardtabletten	50 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
AT - Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 150 mg – Retardtabletten	150 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
AT - Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 200 mg – Retardtabletten	200 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
AT - Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 300 mg – Retardtabletten	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
AT - Austria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Austria	Seroquel XR 400 mg – Retardtabletten	400 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
BE - Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
BE - Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
BE - Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

<u>Member State</u>	<u>Marketing Authorisation Holder</u>	<u>Invented name</u>	<u>Strength</u>	<u>Pharmaceutical Form</u>	<u>Route of administration</u>
BE - Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
BE - Bélgica	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
CY - Chipre	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
CY - Chipre	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
CY - Chipre	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
CY - Chipre	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
DE - Alemania	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 50 mg Retardtabletten	50 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

<u>Member State</u>	<u>Marketing Authorisation Holder</u>	<u>Invented name</u>	<u>Strength</u>	<u>Pharmaceutical Form</u>	<u>Route of administration</u>
DE - Alemania	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 150 mg Retardtabletten	150 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
DE - Alemania	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 200 mg Retardtabletten	200 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
DE - Alemania	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 300 mg Retardtabletten	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
DE - Alemania	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Germany	Seroquel Prolong 400 mg Retardtabletten	400 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
DK - Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
DK - Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
DK - Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
DK - Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund	Seroquel Prolong 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

<u>Member State</u>	<u>Marketing Authorisation Holder</u>	<u>Invented name</u>	<u>Strength</u>	<u>Pharmaceutical Form</u>	<u>Route of administration</u>
	Denmark				
DK - Dinamarca	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
EL - Grecia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 50 mg	50 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
EL - Grecia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 150 mg	150 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
EL - Grecia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 200 mg	200 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
EL - Grecia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 300 mg	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
EL - Grecia	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Greece	Seroquel XR 400 mg	400 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

<u>Member State</u>	<u>Marketing Authorisation Holder</u>	<u>Invented name</u>	<u>Strength</u>	<u>Pharmaceutical Form</u>	<u>Route of administration</u>
ES- España	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 50 mg comprimidos de liberación prolongada	50 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
ES- España	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 150 mg comprimidos de liberación prolongada	150 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
ES- España	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 200 mg comprimidos de liberación prolongada	200 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
ES- España	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 300 mg comprimidos de liberación prolongada	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
ES- España	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Seroquel Prolong 400 mg comprimidos de liberación prolongada	400 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

<u>Member State</u>	<u>Marketing Authorisation Holder</u>	<u>Invented name</u>	<u>Strength</u>	<u>Pharmaceutical Form</u>	<u>Route of administration</u>
FI - Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 50 mg depottabletti	50 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
FI - Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 150 mg depottabletti	150 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
FI - Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 200 mg depottabletti	200 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
FI - Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 300 mg depottabletti	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
FI - Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finland	Seroquel Prolong 400 mg depottabletti	400 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
IS - Islandia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	50 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
IS - Islandia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	150 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
IS - Islandia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	200 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

<u>Member State</u>	<u>Marketing Authorisation Holder</u>	<u>Invented name</u>	<u>Strength</u>	<u>Pharmaceutical Form</u>	<u>Route of administration</u>
IS - Islandia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
IS - Islandia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Denmark	Seroquel Prolong	400 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
IE - Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
IE - Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
IE - Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
IE - Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
IE - Irlanda	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
LU - Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

<u>Member State</u>	<u>Marketing Authorisation Holder</u>	<u>Invented name</u>	<u>Strength</u>	<u>Pharmaceutical Form</u>	<u>Route of administration</u>
	Belgium				
LU - Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
LU - Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
LU - Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
LU - Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgium	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

<u>Member State</u>	<u>Marketing Authorisation Holder</u>	<u>Invented name</u>	<u>Strength</u>	<u>Pharmaceutical Form</u>	<u>Route of administration</u>
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
NL - Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
NL - Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
NL - Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
NL - Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

<u>Member State</u>	<u>Marketing Authorisation Holder</u>	<u>Invented name</u>	<u>Strength</u>	<u>Pharmaceutical Form</u>	<u>Route of administration</u>
NL - Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
NO- Noruega	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
NO- Noruega	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
NO- Noruega	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
NO- Noruega	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
NO- Noruega	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norway	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
PL - Polonia	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	50 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

<u>Member State</u>	<u>Marketing Authorisation Holder</u>	<u>Invented name</u>	<u>Strength</u>	<u>Pharmaceutical Form</u>	<u>Route of administration</u>
PL - Polonia	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	150 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
PL - Polonia	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	200 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
PL - Polonia	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
PL - Polonia	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, UK	Seroquel XR	400 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	50 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	150 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

<u>Member State</u>	<u>Marketing Authorisation Holder</u>	<u>Invented name</u>	<u>Strength</u>	<u>Pharmaceutical Form</u>	<u>Route of administration</u>
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	200 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
PT - Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Seroquel SR	400 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
SE - Suecia	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
SE - Suecia	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
SE - Suecia	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

<u>Member State</u>	<u>Marketing Authorisation Holder</u>	<u>Invented name</u>	<u>Strength</u>	<u>Pharmaceutical Form</u>	<u>Route of administration</u>
SE - Suecia	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
SE - Suecia	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Sweden	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y EL PROSPECTO PRESENTADOS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE SEROQUEL XR Y NOMBRES ASOCIADOS (ver Anexo I)

La quetiapina es un antipsicótico atípico que, junto con su metabolito activo, la norquetiapina, interacciona con distintos receptores de neurotransmisión. Al igual que ocurre con otros antipsicóticos, no se conoce con exactitud el mecanismo de acción de la quetiapina, pero se cree que la combinación del antagonismo del receptor, con una mayor selectividad por los receptores de la serotonina 5HT₂ que por los receptores D₂ de la dopamina, puede contribuir a su actividad psicotrópica y a sus propiedades estabilizadoras del estado de ánimo.

Seroquel (fumarato de quetiapina), comprimidos de liberación prolongada (XR), en dosis de 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg y 400 mg, ha sido autorizado en la Unión Europea por los procedimientos descentralizado y de reconocimiento mutuo para las indicaciones siguientes:

- tratamiento de la esquizofrenia, incluida la prevención de las recaídas en pacientes esquizofrénicos estables que se han mantenido en tratamiento con Seroquel XR;
- tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves en el marco del trastorno bipolar;
- tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar;
- prevención de la recurrencia en pacientes con trastorno bipolar, en pacientes cuyos episodios maníacos o depresivos han respondido al tratamiento con quetiapina.

La solicitud de modificación de tipo II en las condiciones de la autorización de comercialización de Seroquel XR (NL/H/156/08-011/II/058), presentada por el titular de la autorización de comercialización, Astra Zeneca AB, a través del procedimiento de reconocimiento mutuo (PRM), con objeto de incluir el tratamiento de episodios recurrentes en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), no como tratamiento inicial, sino cuando no se consigue un control suficiente con otro tratamiento antidepresivo anterior, fue rechazada por todos los Estados miembros afectados el 15 de mayo de 2009.

El 22 de mayo de 2009, el TAC inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 6, apartado 16, del Reglamento nº 1084/2003/CE de la Comisión, en el que solicitaba al CHMP que considerara la conveniencia de incluir el tratamiento con Seroquel XR en una dosis de 50-300 mg/día para una población de pacientes con trastorno depresivo mayor, no como tratamiento inicial, sino cuando no se consigue un control suficiente con otro tratamiento antidepresivo.

El CHMP reconsideró los datos presentados por el TAC para la modificación de tipo II solicitada por el procedimiento de reconocimiento mutuo, así como la información adicional presentada en las alegaciones por escrito y verbales durante este procedimiento de arbitraje.

Eficacia

El TAC presentó seis estudios de quetiapina en monoterapia y dos estudios de quetiapina administrada como tratamiento complementario.

En cinco estudios controlados con placebo de quetiapina en monoterapia (uno de ellos en ancianos), se constataron los efectos de la quetiapina en una población de pacientes con TDM sin restricciones. Los dos estudios de quetiapina administrada como tratamiento complementario (adicional) en pacientes con una respuesta insuficiente a por lo menos otro antidepresivo inicial demostraron efectos estadística y clínicamente relevantes de la quetiapina frente al placebo. En el estudio sobre prevención de recaídas (monoterapia), realizado también en una población de pacientes con TDM sin restricciones, pero que habían recibido entre 14 y 26 semanas de tratamiento abierto, se asignó aleatoriamente a los pacientes que respondieron a un grupo de continuación con quetiapina o a un grupo placebo durante hasta 52 semanas. Los resultados obtenidos fueron significativos y clínicamente relevantes a favor del tratamiento activo.

El CHMP, tras considerar los datos disponibles y consultar con el Grupo de Asesoramiento Científico sobre Neurociencias Clínicas (SAG-CNS), consideró que en los estudios realizados no se había evaluado expresamente la eficacia del tratamiento en la indicación propuesta por el titular de la autorización de comercialización, es decir, monoterapia en pacientes con episodios recurrentes de depresión mayor que no se controlan suficientemente con otros antidepresivos. Esa población de pacientes no se había estudiado en los estudios en monoterapia controlados con placebo y el perfil de seguridad potencialmente superior de otros antidepresivos descartaba una relación positiva entre eficacia y seguridad para la indicación solicitada.

No obstante, se advirtió que otras pruebas indirectas favorables indican que cabe esperar un efecto después del fracaso actual o anterior (respuesta insuficiente o intolerancia) de uno o dos antidepresivos. Por consiguiente, se consideró el beneficio potencial de la quetiapina administrada como tratamiento complementario.

Se constató una relación favorable entre la eficacia a corto plazo demostrada en dos estudios de la quetiapina administrada como tratamiento adyuvante a pacientes que habían obtenido una respuesta insuficiente a un tratamiento anterior con otro antidepresivo administrado en monoterapia, y el perfil de seguridad ya conocido de la quetiapina. Además, aún reconociendo la ausencia de datos de eficacia a largo plazo del tratamiento complementario, el CHMP aceptó la extrapolación de los datos del estudio sobre prevención de las recaídas con quetiapina en monoterapia.

El CHMP llegó a la conclusión de que existe un beneficio potencial en el uso de quetiapina administrada como tratamiento complementario para los episodios depresivos mayores en pacientes con TDM que no han respondido suficientemente a otros antidepresivos en monoterapia.

Seguridad

El perfil de seguridad en los pacientes con TDM se correspondió con el perfil de seguridad ya conocido de la quetiapina en otras indicaciones.

Los estudios a corto plazo de la quetiapina en monoterapia revelaron que los pacientes tratados con quetiapina presentaron más reacciones adversas y una tasa más alta de abandonos motivados por acontecimientos adversos que los pacientes que recibieron los fármacos de control activos: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, duloxetine y escitalopram. Las reacciones adversas más frecuentes con quetiapina fueron sequedad de boca, sedación y somnolencia, mientras que las más frecuentes con los controles activos fueron náuseas y cefalea.

El perfil de seguridad general en los pacientes ancianos fue similar al observado en los pacientes adultos más jóvenes; sin embargo, la frecuencia de somnolencia, mareos y síntomas extrapiramidales (SEP) fue mayor en los primeros.

No se dispone de datos sobre la seguridad a largo plazo de los fármacos de control activos en el TDM, y los datos sobre abandonos en estudios aleatorizados y controlados con placebo tienen un valor limitado debido a que el número de pacientes va disminuyendo con el tiempo. No obstante, el CHMP observó que el patrón de acontecimientos adversos en la fase aleatorizada de ese estudio era similar al observado en los estudios de corta duración.

El CHMP llegó a la conclusión de que el perfil de seguridad del tratamiento complementario en los estudios a corto plazo era similar a la seguridad demostrada del fármaco en monoterapia. Sin embargo, el Comité consideró que debía demostrarse también la seguridad a largo plazo del tratamiento complementario, teniendo en cuenta el número teóricamente elevado de combinaciones posibles y los problemas potenciales de seguridad a largo plazo que se han identificado (como cambios metabólicos y acontecimientos relacionados con SEP). El CHMP se mostró de acuerdo en que esos problemas potenciales de seguridad a largo plazo podrían controlarse con la inclusión de advertencias actualizadas en la información del producto y con la recogida de datos en los estudios que ya se están realizando y en los nuevos estudios de seguridad posteriores a la autorización (PASS) que formarán parte del Plan de gestión de riesgos actualizado.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se considera que la relación entre beneficio y riesgo es favorable para Seroquel XR como tratamiento complementario de los episodios depresivos mayores en pacientes con trastorno depresivo mayor que han tenido una respuesta subóptima a un antidepresivo anterior en monoterapia, sujeto a las condiciones de la autorización de comercialización.

MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y EL PROSPECTO

Considerando que

- el Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje iniciado por el TAC de conformidad con el artículo 6, apartado 13, del Reglamento nº 1084/2003/CE de la Comisión para Seroquel XR y nombres asociados (ver el Anexo I);
- el CHMP ha analizado si es conveniente añadir la indicación de Seroquel XR en dosis de 50-300 mg/día en una población de pacientes con trastorno depresivo mayor, no como tratamiento inicial, sino cuando no se consigue un control suficiente con otro tratamiento antidepresivo anterior;
- el Comité ha examinado todos los datos disponibles presentados sobre la seguridad y la eficacia de la quetiapina;
- el CHMP ha considerado demostrados los efectos relevantes del tratamiento complementario en pacientes que no han respondido a un tratamiento antidepresivo anterior como mínimo. Aunque no se dispone de datos de eficacia a largo plazo, el Comité ha concluido que se pueden extrapolar los datos del mantenimiento obtenidos en los estudios de quetiapina en monoterapia.
- El CHMP ha concluido además que, aunque no se dispone de datos sobre la seguridad a largo plazo, los problemas potenciales de seguridad a largo plazo (sobre todo cambios metabólicos, acontecimientos relacionados con SEP), como las combinaciones teóricamente posibles de quetiapina administrada como tratamiento complementario, podrían controlarse adecuadamente si se recogen datos en los estudios de seguridad posteriores a la autorización que se están realizando y en otros futuros, y que formarán parte del nuevo Plan de gestión de riesgos.
- El CHMP, tras considerar el perfil de seguridad de Seroquel, ha llegado a la conclusión de que la relación entre beneficio y riesgo para Seroquel XR es favorable como tratamiento complementario de los episodios depresivos mayores en pacientes con trastorno depresivo mayor que han obtenido una respuesta subóptima a un antidepresivo inicial en monoterapia.
- El CHMP ha señalado que la información del producto para quetiapina debe reflejar la ausencia actual de datos a largo plazo de quetiapina administrada como tratamiento complementario de los episodios depresivos mayores en pacientes con trastorno depresivo mayor que han obtenido una respuesta subóptima a un antidepresivo inicial administrado en monoterapia, por lo que recomienda modificar las secciones pertinentes del resumen de las características del producto y el prospecto.

El CHMP ha recomendado que se conceda la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto y prospecto se incluyen en el Anexo III para Seroquel XR y nombres asociados (ver Anexo I) y de acuerdo con las condiciones que estipuladas en el Anexo IV.

ANEXO III

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Seroquel Prolong 50 mg comprimidos de liberación prolongada
Seroquel Prolong 150 mg comprimidos de liberación prolongada
Seroquel Prolong 200 mg comprimidos de liberación prolongada
Seroquel Prolong 300 mg comprimidos de liberación prolongada
Seroquel Prolong 400 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Seroquel Prolong 50 mg contiene 50 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina)
Excipiente: 119 mg de lactosa (anhidra) por comprimido
Seroquel Prolong 150 mg contiene 150 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina)
Excipiente: 71 mg de lactosa (anhidra) por comprimido
Seroquel Prolong 200 mg contiene 200 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina)
Excipiente: 50 mg de lactosa (anhidra) por comprimido
Seroquel Prolong 300 mg contiene 300 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina)
Excipiente: 47 mg de lactosa (anhidra) por comprimido
Seroquel Prolong 400 mg contiene 400 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina)
Excipiente: 15 mg de lactosa (anhidra) por comprimido

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Los comprimidos de Seroquel Prolong 50 mg son de color melocotón y llevan grabado “XR 50” en una cara.

Los comprimidos de Seroquel Prolong 150 mg son de color blanco y llevan grabado “XR 150” en una cara.

Los comprimidos de Seroquel Prolong 200 mg son de color amarillo y llevan grabado “XR 200” en una cara.

Los comprimidos de Seroquel Prolong 300 mg son de color amarillo pálido y llevan grabado “XR 300” en una cara.

Los comprimidos de Seroquel Prolong 400 mg son de color blanco y llevan grabado “XR 400” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Seroquel Prolong está indicado para:

- el tratamiento de la esquizofrenia, incluyendo
 - prevención de las recaídas en pacientes esquizofrénicos estables que se han mantenido en tratamiento con Seroquel Prolong.
- el tratamiento del trastorno bipolar:
 - Para el tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves en el trastorno bipolar
 - Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar
 - Para la prevención de la recurrencia en pacientes con trastorno bipolar, en pacientes cuyo episodio maníaco o depresivo ha respondido al tratamiento con quetiapina.

- el tratamiento adicional de los episodios depresivos mayores en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) que no han tenido una respuesta óptima al tratamiento con antidepresivos en monoterapia (ver Sección 5.1). Antes de iniciar el tratamiento, los médicos deben considerar el perfil de seguridad de Seroquel Prolong (ver Sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

Existen regímenes de dosificación diferentes para cada indicación. Por tanto, se debe asegurar que los pacientes reciban una clara información sobre la dosificación adecuada para su enfermedad.

Seroquel Prolong se debe administrar una vez al día, sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros, sin partirse, masticarse o triturarse.

Adultos:

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

Seroquel Prolong debe ser administrado al menos una hora antes de una comida. La dosis diaria al comienzo del tratamiento es de 300 mg en el Día 1 y 600 mg en el Día 2. La dosis diaria recomendada es de 600 mg, no obstante, si está justificado clínicamente puede aumentarse la dosis hasta 800 mg al día. Se debe ajustar la dosis dentro del rango de dosis eficaz de 400 mg a 800 mg al día, dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad del paciente. No es necesario un ajuste de la dosis para el tratamiento de mantenimiento en la esquizofrenia.

Para el tratamiento de los episodios depresivos en el trastorno bipolar

Seroquel Prolong debe ser administrado al acostarse. La dosis total diaria durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg. En los ensayos clínicos, no se observó un beneficio adicional en el grupo de 600 mg en comparación con el grupo de 300 mg (ver sección 5.1). Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 600 mg. Las dosis superiores a 300 mg deben ser iniciadas por médicos con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar. En algunos pacientes, en caso de problemas de tolerancia, los ensayos clínicos han indicado que se puede considerar una reducción de la dosis hasta un mínimo de 200 mg.

Para la prevención de la recurrencia en el trastorno bipolar

Para la prevención de la recurrencia de los episodios maníacos, mixtos o depresivos en el trastorno bipolar, los pacientes que han respondido a Seroquel Prolong en el tratamiento agudo del trastorno bipolar deben continuar con Seroquel Prolong a la misma dosis administrada al acostarse. La dosis de Seroquel Prolong puede ser ajustada dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente dentro del rango de dosis de 300 mg a 800 mg/día. Es importante que para el tratamiento de mantenimiento se utilice la dosis efectiva más baja.

Para el tratamiento adicional de los episodios depresivos mayores en el TDM:

Seroquel Prolong debe administrarse antes de la hora de acostarse. La dosis diaria al inicio del tratamiento es de 50 mg en los Días 1 y 2, y 150 mg en los Días 3 y 4. Se observó efecto antidepresivo con 150 y 300 mg/día en los ensayos a corto plazo como tratamiento adicional (con amitriptilina, bupropion, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina y venlafaxina - ver Sección 5.1) y con 50 mg/día en los ensayos a corto plazo en monoterapia. A dosis más altas, existe un aumento del riesgo de acontecimientos adversos. Los médicos deben, por tanto, asegurar que se utiliza para el tratamiento la dosis efectiva más baja, comenzando con 50 mg/día. La necesidad de aumentar la dosis de 150 a 300 mg/día debe basarse en la evaluación de cada paciente.

Cambio de tratamiento desde Seroquel comprimidos de liberación inmediata:

Para conseguir una pauta posológica más cómoda, los pacientes que estén siendo tratados en la actualidad con dosis divididas de los comprimidos de liberación inmediata de Seroquel, pueden pasar a ser tratados con Seroquel Prolong a la dosis diaria total equivalente administrada una vez al día. Pueden requerirse ajustes individuales de la dosis.

Pacientes de edad avanzada:

Como con otros antipsicóticos y antidepresivos, Seroquel Prolong se debe emplear con precaución en los ancianos, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La velocidad de titulación de la dosis de Seroquel Prolong puede necesitar ser más lenta, y la dosis terapéutica diaria menor que la empleada en pacientes más jóvenes. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30% a un 50% en pacientes ancianos en comparación con pacientes más jóvenes. Los pacientes ancianos deben comenzar con 50 mg/día. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 50 mg/día hasta una dosis eficaz, dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad de cada paciente.

En los pacientes de edad avanzada con episodios depresivos mayores en el TDM, la dosificación debe comenzar con 50 mg/día en los Días 1-3, aumentando a 100 mg/día en el Día 4 y a 150 mg/día en el Día 8. Debe utilizarse la dosis efectiva más baja, comenzando desde 50 mg/día. Si tras la evaluación individualizada del paciente es necesario aumentar la dosis a 300 mg/día, no debería efectuarse antes del Día 22 de tratamiento.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el marco del trastorno bipolar.

Niños y Adolescentes:

Seroquel Prolong no está recomendado para el uso en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos que avalen su uso en este grupo de edad. La evidencia disponible de los ensayos clínicos controlados con placebo con Seroquel se presenta en las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2.

Insuficiencia renal:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

Quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado. Por tanto, Seroquel Prolong se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática conocida, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. Los pacientes con insuficiencia hepática deben iniciar el tratamiento con 50 mg/día. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 50 mg/día hasta una dosis eficaz, dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad de cada paciente.

4.3 Contraindicaciones

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dado que Seroquel Prolong está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia, trastorno bipolar y el tratamiento adicional de los episodios depresivos mayores en pacientes con TDM, debe considerarse el perfil de seguridad con respecto al diagnóstico individual del paciente y a la dosis administrada.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad a largo plazo como tratamiento adicional en pacientes con TDM, sin embargo, se ha evaluado la eficacia y seguridad en monoterapia a largo plazo en pacientes adultos (ver Sección 5.1).

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

Seroquel Prolong no está recomendado para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos con Seroquel han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos (ver sección 4.8), ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y

adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica y síntomas extrapiramidales) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial). Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con Seroquel sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes tratados con Seroquel, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia y manía bipolar (ver sección 4.8).

Suicidio/pensamientos de suicidio o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia a un aumento del riesgo de pensamientos de suicidio, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Puesto que la mejoría podría no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe controlar estrechamente a los pacientes hasta que se produzca tal mejoría. Es común en la práctica clínica que el riesgo de suicidio pueda aumentar en las fases iniciales de la recuperación. Además, los médicos deben considerar el posible riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio tras la suspensión brusca del tratamiento con quetiapina, debido a los conocidos factores de riesgo para la enfermedad en tratamiento.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe Seroquel Prolong pueden también estar asociadas con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas con los episodios depresivos mayores. Por tanto, las mismas precauciones que se observan cuando se trata a pacientes con episodios depresivos mayores deben observarse cuando se trate a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o los que presentan un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben controlarse cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente). En estudios clínicos de pacientes con TDM la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio observada en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) fue del 2,1% (3/144) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo.

Síntomas extrapiramidales:

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor (ver secciones 4.8 y 5.1).

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiosa y la necesidad de moverse a menudo acompañada por una incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Discinesia tardía:

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Seroquel Prolong. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso presentarse tras la interrupción del tratamiento (ver Sección 4.8).

Somnolencia y mareo:

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación (ver Sección 4.8). En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar y trastorno depresivo mayor, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad leve a moderada. Los pacientes con depresión bipolar y los pacientes con episodios depresivos mayores en el TDM que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la discontinuación del tratamiento.

El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado (ver Sección 4.8) que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de titulación de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, debe advertirse a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación.

Cardiovascular:

Seroquel Prolong se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la hipotensión. Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis y, por lo tanto, si esto ocurre, se debe considerar una reducción de la dosis o una titulación más gradual. Se puede considerar una pauta de titulación más lenta en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Convulsiones:

En ensayos clínicos controlados, no existió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o con placebo. Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones (ver Sección 4.8).

Síndrome neuroléptico maligno:

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento con antipsicóticos, incluyendo quetiapina (ver sección 4.8). Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de creatinina-fosfocinasa. En tal caso, se debe interrumpir el tratamiento con Seroquel Prolong y se debe proporcionar el tratamiento médico apropiado.

Neutropenia grave:

En los ensayos clínicos con quetiapina se ha notificado de forma poco frecuente neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$). La mayoría de los casos de neutropenia grave han tenido lugar en los dos primeros meses tras el comienzo del tratamiento con quetiapina. No hubo una relación evidente con la dosis. Durante la experiencia de post-comercialización, tras la suspensión del tratamiento con quetiapina, se ha observado la resolución de la leucopenia y/o neutropenia. Los posibles factores de riesgo para la neutropenia incluyen un recuento bajo preexistente de glóbulos blancos (RGB) y antecedentes de neutropenia inducida por medicamentos. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$. Se debe

observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/L$). (Ver sección 5.1).

Interacciones:

Ver también la sección 4.5.

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

Peso:

Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos (ver Secciones 4.8 y 5.1).

Hiperglucemia:

Raramente se ha notificado hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada con cetoacidosis o coma, incluyendo algunos casos mortales (ver sección 4.8). En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico incluida la quetiapina, deben observarse los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus debe controlarse regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Debe controlarse regularmente el peso.

Lípidos:

Se han observado aumentos de triglicéridos, colesterol LDL y total, y disminución de colesterol HDL en ensayos clínicos con quetiapina (ver sección 4.8). Se deben controlar los cambios de lípidos de una manera clínicamente apropiada.

Riesgo metabólico:

Dados los cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos observados en los estudios clínicos, podría haber un posible empeoramiento del perfil de riesgo metabólico en algunos pacientes, lo que debe ser controlado de una forma clínicamente apropiada (ver también sección 4.8).

Prolongación del QT:

En los ensayos clínicos y cuando se utiliza de acuerdo con la información incluida en la Ficha Técnica, quetiapina no se asoció a un aumento persistente en los intervalos absolutos de QT. Tras la comercialización, se notificó prolongación del QT con quetiapina a dosis terapéuticas (ver Sección 4.8) y en caso de sobredosis (ver Sección 4.9). Como con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina a pacientes con enfermedad cardiovascular o con antecedentes familiares de prolongación del QT. También se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos, que se sabe, aumentan el intervalo QT o con neurolepticos de forma concomitante, especialmente en ancianos, en pacientes con síndrome congénito de QT largo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia (ver sección 4.5).

Retirada:

Tras la suspensión brusca del tratamiento con quetiapina, se han descrito síntomas de retirada agudos tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad. Se aconseja una retirada gradual del tratamiento durante un período de al menos una a dos semanas. (Ver sección 4.8).

Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:

Seroquel Prolong no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes. Seroquel Prolong debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se ha notificado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. Sin embargo, en dos estudios con quetiapina controlados con placebo de 10 semanas de duración en la misma población de pacientes (n=710; edad media: 83 años; intervalo: 56-99 años) la incidencia de mortalidad en pacientes tratados con quetiapina fue del 5,5% frente al 3,2% en el grupo de placebo. Los pacientes de estos ensayos fallecieron debido a diferentes causas acordes con las expectativas para esta población. Estos datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y el fallecimiento de pacientes ancianos con demencia.

Disfagia:

Se ha notificado disfagia con quetiapina (ver sección 4.8 Reacciones adversas). Se debe utilizar quetiapina con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Tromboembolismo venoso (TEV):

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con Seroquel Prolong y llevar a cabo las medidas preventivas.

Información adicional:

Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado (ver secciones 4.8 y 5.1). Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Lactosa:

Los comprimidos de Seroquel Prolong contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Teniendo en cuenta los efectos principales de quetiapina sobre el sistema nervioso central, Seroquel Prolong se debe utilizar con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central y con el alcohol.

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

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo, por término medio, la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como

consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con Seroquel Prolong. La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en aproximadamente el 450%. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con Seroquel Prolong se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de Seroquel Prolong superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio) (ver sección 4.4).

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

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

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

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

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

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos cardiovasculares utilizados frecuentemente.

Se debe tener precaución cuando se emplee quetiapina de forma concomitante con medicamentos que se sabe, causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

4.6 Embarazo y lactancia

No se han establecido todavía la seguridad y eficacia de quetiapina durante el embarazo humano. Hasta la fecha, no existen indicaciones de peligrosidad en pruebas en animales, aunque no han sido examinados los posibles efectos sobre los ojos del feto. Por tanto, Seroquel Prolong solamente se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales. Tras el empleo de quetiapina durante el embarazo, se observaron síntomas de abstinencia neonatal.

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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

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

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

<i>Frecuentes:</i>	Leucopenia ¹
<i>Poco frecuentes:</i>	Eosinofilia, trombocitopenia
<i>Frecuencia desconocida:</i>	Neutropenia ¹

Trastornos del sistema inmunológico

<i>Poco frecuentes:</i>	Hipersensibilidad
<i>Muy raros:</i>	Reacción anafiláctica ⁶

Trastornos endocrinos

<i>Frecuentes:</i>	Hiperprolactinemia ¹⁶
--------------------	----------------------------------

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

<i>Frecuentes:</i>	Aumento del apetito
<i>Muy raros:</i>	Diabetes Mellitus ^{1, 5, 6}

Trastornos psiquiátricos

<i>Frecuentes:</i>	Sueños anormales y pesadillas Ideación suicida y comportamiento suicida ²⁰
--------------------	--

Trastornos del sistema nervioso

<i>Muy frecuentes:</i>	Mareo ^{4, 17} , somnolencia ^{2, 17} , cefalea
<i>Frecuentes:</i>	Síncope ^{4, 17} Síntomas extrapiramidales ^{1, 21} , disartria
<i>Poco frecuentes:</i>	Convulsión ¹ , síndrome de las piernas inquietas, discinesia tardía ^{1, 6}

Trastornos cardíacos

<i>Frecuentes:</i>	Taquicardia ⁴
--------------------	--------------------------

Trastornos oculares

<i>Frecuentes:</i>	Visión borrosa
--------------------	----------------

Trastornos vasculares

<i>Frecuentes:</i>	Hipotensión ortostática ^{4, 17}
<i>Raros:</i>	Tromboembolismo venoso ¹

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

<i>Frecuentes:</i>	Rinitis
--------------------	---------

Trastornos gastrointestinales

<i>Muy frecuentes:</i>	Sequedad de boca
<i>Frecuentes:</i>	Estreñimiento, dispepsia
<i>Poco frecuentes:</i>	Disfagia ⁸

Trastornos hepato biliares

<i>Raros:</i>	Ictericia ⁶
<i>Muy raros:</i>	Hepatitis ⁶

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

<i>Muy raros:</i>	Angioedema ⁶ , síndrome de Stevens-Johnson ⁶
-------------------	--

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

<i>Raros:</i>	Priapismo, galactorrea
---------------	------------------------

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

<i>Muy frecuentes:</i>	Síntomas de retirada (discontinuación) ^{1, 10}
<i>Frecuentes:</i>	Astenia leve, edema periférico, irritabilidad
<i>Raros:</i>	Síndrome neuroléptico maligno ¹

Exploraciones complementarias

<i>Muy frecuentes:</i>	Elevación de los niveles de triglicéridos séricos ¹¹ Elevación del colesterol total (predominantemente colesterol
------------------------	---

<i>Frecuentes:</i>	LDL) ¹² , disminución de colesterol HDL ¹⁸ , aumento de peso ⁹ Elevación de las transaminasas séricas (ALT, AST) ³ , disminución del recuento de neutrófilos, aumento de glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos ⁷
<i>Poco frecuentes:</i>	Elevación de los niveles de gamma-GT ³ , disminución del recuento de plaquetas ¹⁴ , prolongación del QT ^{1,13,19}
<i>Raros:</i>	Elevación de creatina-fosfocinasa en sangre ¹⁵

- (1) Ver Sección 4.4.
- (2) Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de quetiapina.
- (3) En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con quetiapina.
- (4) Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa 1 adrenérgica, quetiapina puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis. (Ver sección 4.4).
- (5) En muy raros casos se ha notificado exacerbación de la diabetes preexistente.
- (6) El cálculo de la frecuencia de estas RAs se ha realizado solamente a partir de los datos de post-comercialización con la formulación de liberación inmediata de Seroquel.
- (7) Glucosa en sangre en ayunas ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) o glucosa en sangre sin estar en ayunas ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) en al menos una ocasión.
- (8) Se observó un aumento de la tasa de disfagia con quetiapina en relación a placebo solamente en los ensayos clínicos en depresión bipolar.
- (9) Basado en un aumento $>7\%$ del peso corporal desde el valor inicial. Ocurre predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento.
- (10) Se han observado, más frecuentemente en ensayos clínicos en fase aguda, controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron los síntomas de discontinuación, los siguientes síntomas de retirada: insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo, e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente después de una semana de discontinuación.
- (11) Triglicéridos ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (pacientes <18 años de edad) en al menos una ocasión.
- (12) 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) en al menos una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol LDL de ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L). El cambio medio en los pacientes que tuvieron este aumento fue de $41,7$ mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
- (13) Véase el texto más abajo.
- (14) Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$ en al menos una ocasión.
- (15) Basado en los acontecimientos adversos de los ensayos clínicos las notificaciones de aumento de creatina-fosfocinasa en sangre no se asociaron con el síndrome neuroléptico maligno.
- (16) Niveles de prolactina (pacientes >18 años de edad): >20 $\mu\text{g}/L$ ($>869,56$ pmol/L) en varones; >30 $\mu\text{g}/L$ ($>1304,34$ pmol/L) en mujeres en cualquier momento.
- (17) Podría dar lugar a caídas.
- (18) Colesterol HDL: <40 mg/dL ($1,025$ mmol/L) en varones; <50 mg/dL ($1,282$ mmol/L) en mujeres en cualquier momento.
- (19) Incidencia de pacientes que presentan un cambio del QTc de <450 mseg a ≥ 450 mseg con un aumento de ≥ 30 mseg. En los ensayos con quetiapina, controlados con placebo, el cambio medio y la incidencia de pacientes que presentan un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.
- (20) Se han notificado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con Seroquel Prolong o poco después de la discontinuación del tratamiento (ver Secciones 4.4 y 5.1).
- (21) Ver Sección 5.1.

Con el uso de neurolépticos se han notificado casos de prolongación del QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada, paro cardíaco y torsades de pointes, y se consideran efectos de clase.

El tratamiento con quetiapina se asoció a descensos ligeros, relacionados con la dosis, de los niveles de hormonas tiroideas, en especial de T₄ total y de T₄ libre. La reducción en T₄ total y libre fue máxima en el plazo de las primeras dos a cuatro semanas del tratamiento con Seroquel, sin que se produjera una reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En casi la totalidad de los casos, el cese del tratamiento con Seroquel se asoció a una reversión de los efectos sobre T₄ total y libre, independientemente de la duración del tratamiento. Se observaron descensos más ligeros en T₃ total y T₃ inversa solamente con dosis más altas. Los niveles de TBG no se modificaron y, en general, no se observó un aumento recíproco de TSH, sin indicios de que quetiapina cause hipotiroidismo clínicamente relevante.

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

Las mismas reacciones adversas descritas anteriormente para adultos deben ser consideradas para niños y adolescentes. La siguiente tabla resume las reacciones adversas que se producen con una mayor categoría de frecuencia en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) que en la población adulta o las reacciones adversas que no han sido identificadas en la población adulta.

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Aumento del apetito

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Elevaciones de prolactina¹, aumentos de la presión arterial²

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Síntomas extrapiramidales³

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Irritabilidad⁴

1. Niveles de prolactina (pacientes < 18 años de edad): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) en varones; >26 µg/L (>1130,428 pmol/L) en mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes tuvo un aumento hasta un nivel de prolactina >100 µg/L.
2. Basado en los cambios por encima de los umbrales clínicamente significativos (adaptado a partir de los criterios de los “National Institutes of Health”) o aumentos >20 mmHg para la presión arterial sistólica o >10 mmHg para la diastólica en cualquier momento en dos ensayos, controlados con placebo, en fase aguda (3-6 semanas) en niños y adolescentes.
3. Ver 5.1.
4. Nota: La frecuencia es consistente con la observada en adultos, pero la irritabilidad puede estar asociada a implicaciones clínicas diferentes en niños y adolescentes en comparación con adultos.

4.9 Sobredosis

Se ha notificado un desenlace mortal en ensayos clínicos tras una sobredosis aguda de 13,6 gramos y en la post-comercialización, con dosis tan bajas como 6 gramos de Seroquel solo. Sin embargo, también se ha notificado supervivencia tras sobredosis agudas de hasta 30 gramos. En la experiencia post-comercialización, se han producido notificaciones muy raras de sobredosis sólo con quetiapina que causaron fallecimiento o coma, o prolongación de QT.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave preexistente podrían presentar un mayor riesgo de efectos de sobredosis. (Ver sección 4.4: Cardiovascular).

En general, los signos y síntomas notificados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del principio activo, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión.

No existe un antídoto específico para quetiapina. En caso de signos graves, se debe considerar la posible implicación de varios medicamentos, recomendándose procedimientos de cuidados intensivos, incluyendo el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea abierta que asegure la oxigenación y ventilación adecuadas y la monitorización y apoyo del sistema cardiovascular. Si bien no se ha investigado la prevención de la absorción en la sobredosis, el lavado gástrico puede estar indicado en intoxicaciones graves, y si fuera posible, realizarlo en una hora tras la ingestión. Se debe considerar la administración de carbón activado.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos; Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas
Código ATC: N05A H04

Mecanismo de acción:

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito plasmático humano activo, norquetiapina, interaccionan con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Quetiapina y norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT₂) y por los D₁ y D₂ de dopamina. Se cree que esta combinación de antagonismo de receptores con una mayor selectividad relativa para los receptores 5HT₂ que para los D₂ contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y a la baja incidencia de reacciones adversas extrapiramidales (SEP) de Seroquel en comparación con los antipsicóticos típicos. Adicionalmente, norquetiapina posee una alta afinidad por el transportador de norepinefrina (NET). Quetiapina y norquetiapina también poseen una alta afinidad por los receptores α_1 adrenérgicos e histaminérgicos, con una afinidad más baja por los receptores α_2 adrenérgicos y 5HT_{1A} de la serotonina. Quetiapina no posee una afinidad apreciable por los receptores muscarínicos o benzodiazepínicos.

Efectos farmacodinámicos:

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

En las pruebas pre-clínicas predictivas de SEP, quetiapina es diferente de los antipsicóticos típicos y posee un perfil atípico. Quetiapina no produce supersensibilidad al receptor D₂ de dopamina tras la administración crónica. Quetiapina solamente origina una catalepsia ligera a dosis efectivas de bloqueo del receptor D₂ de dopamina e, igualmente, después de la administración crónica, demuestra selectividad por el sistema límbico produciendo un bloqueo de despolarización de las neuronas mesolímbicas, pero no de las nigroestriadas que contienen dopamina. Quetiapina muestra una carga distónica mínima en los monos Cebus sensibilizados a haloperidol o no tratados con el medicamento tras la administración aguda y crónica. (Ver Sección 4.8).

Eficacia clínica:

Esquizofrenia

La eficacia de Seroquel Prolong en el tratamiento de la esquizofrenia se demostró en un ensayo controlado con placebo de 6 semanas de duración en pacientes que cumplían los criterios DSM-IV para esquizofrenia, y en un estudio controlado con comparador activo de cambio de tratamiento de Seroquel liberación inmediata a Seroquel Prolong en pacientes ambulatorios con esquizofrenia clínicamente estables.

En el ensayo controlado con placebo, la variable de evaluación primaria fue el cambio en la puntuación total de la PANSS desde la línea basal hasta la valoración final. Se asociaron 400 mg/día, 600 mg/día y 800 mg/día de Seroquel Prolong con mejorías estadísticamente significativas en los síntomas psicóticos, en comparación con placebo. La dimensión del efecto de las dosis de 600 mg y de 800 mg fue mayor que la de la dosis de 400 mg.

En el estudio controlado con comparador activo de cambio de formulación, de 6 semanas de duración, la variable de evaluación primaria fue el porcentaje de pacientes que mostraron falta de eficacia, es decir, que discontinuaron el tratamiento del estudio debido a falta de eficacia o aquellos cuya puntuación total de la PANSS aumentó un 20% o más desde la aleatorización hasta cualquier visita. En pacientes estabilizados con 400 mg a 800 mg de Seroquel liberación inmediata, se mantuvo la eficacia cuando se cambiaron a una dosis diaria equivalente de Seroquel Prolong administrada una vez al día.

En un estudio de larga duración en pacientes esquizofrénicos estables que se habían mantenido en tratamiento con Seroquel Prolong durante 16 semanas, Seroquel Prolong fue más eficaz que placebo en la prevención de recaídas. Los riesgos estimados de recaídas tras tratamientos de 6 meses fueron del 14,3% para el grupo de tratamiento con Seroquel Prolong en comparación con el 68,2% para placebo. La dosis promedio fue de 669 mg. No hubo hallazgos de seguridad adicionales asociados al tratamiento de hasta 9 meses con Seroquel Prolong (mediana 7 meses). En particular, con el tratamiento a largo plazo con Seroquel Prolong, no aumentaron las notificaciones de acontecimientos adversos relacionados con SEP y con aumento de peso.

Trastorno bipolar

En el tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves, Seroquel demostró eficacia superior a placebo en la reducción de los síntomas maníacos a las 3 y 12 semanas, en dos ensayos en monoterapia. Se demostró además la eficacia de Seroquel Prolong de forma significativa frente a placebo en un estudio adicional de 3 semanas. Seroquel Prolong fue dosificado en el rango de 400 a 800 mg/día y la dosis media fue aproximadamente de 600 mg/día. Los datos de Seroquel en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves a las 3 y 6 semanas son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo a la semana 3. Un segundo estudio no demostró un efecto aditivo a la semana 6.

En un ensayo clínico, en pacientes con episodios depresivos en el trastorno bipolar I o bipolar II, 300 mg/día de Seroquel Prolong mostraron una eficacia superior a placebo en la reducción de la puntuación total de la MADRS.

En 4 ensayos clínicos adicionales con quetiapina, con una duración de 8 semanas en pacientes con episodios depresivos moderados a graves en el trastorno bipolar I o bipolar II, Seroquel liberación inmediata 300 mg y 600 mg fue significativamente superior al tratamiento de pacientes con placebo en cuanto a las medidas pertinentes de los resultados: mejoría media en la MADRS y en la respuesta definida como al menos una mejoría del 50% en la puntuación total de la MADRS desde los valores iniciales. No hubo diferencia en la magnitud del efecto entre los pacientes que recibieron 300 mg de Seroquel liberación inmediata y los que recibieron la dosis de 600 mg.

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

En dos estudios de prevención de recurrencia que evaluaron quetiapina en combinación con estabilizadores del estado de ánimo, en pacientes con episodios maníacos, depresivos o de estados de ánimo mixtos, la combinación con quetiapina fue superior a la monoterapia con estabilizadores del estado de ánimo en el aumento del tiempo hasta la recurrencia de cualquier acontecimiento del estado de ánimo (maníaco, mixto o depresivo). Quetiapina se administró dos veces al día, en total, 400 mg a 800 mg al día como tratamiento en combinación con litio o valproato.

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

Episodios Depresivos Mayores en el TDM

Dos estudios a corto plazo (6 semanas) incluyeron pacientes que habían mostrado una respuesta inadecuada a al menos un antidepresivo. Seroquel Prolong, 150 mg y 300 mg/día, administrado como tratamiento adicional al tratamiento antidepresivo en curso (amitriptilina, bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina o venlafaxina) demostró superioridad sobre el tratamiento antidepresivo solo en la reducción de los síntomas depresivos medida mediante la mejoría en la puntuación total de la MADRS (cambio medio de mínimos cuadrados frente a placebo de 2-3,3 puntos).

No se ha evaluado la eficacia y seguridad a largo plazo como tratamiento adicional en pacientes con TDM, sin embargo, se ha evaluado la eficacia y seguridad en monoterapia a largo plazo en pacientes adultos (ver a continuación).

Los siguientes estudios se llevaron a cabo con Seroquel Prolong como tratamiento en monoterapia, no obstante, Seroquel Prolong está indicado solamente para su uso como tratamiento adicional:

En tres de los cuatro estudios en monoterapia a corto plazo (hasta 8 semanas) en pacientes con trastorno depresivo mayor, Seroquel Prolong 50 mg, 150 mg y 300 mg/día demostró una eficacia superior a placebo en la reducción de los síntomas depresivos medida mediante la mejoría en la puntuación total de la Escala de Puntuación de Depresión Montgomery-Åsberg (MADRS) (cambio medio de mínimos cuadrados frente a placebo de 2-4 puntos).

En un estudio de prevención de recaídas en monoterapia, los pacientes con episodios depresivos estabilizados en tratamiento abierto con Seroquel Prolong durante al menos 12 semanas fueron aleatorizados a Seroquel Prolong, una vez al día, o a placebo hasta 52 semanas. La dosis media de Seroquel Prolong durante la fase aleatorizada fue de 177 mg/día. La incidencia de recaídas fue del 14,2% para los pacientes tratados con Seroquel Prolong y del 34,4% para los pacientes tratados con placebo.

En un estudio a corto plazo (9 semanas), en pacientes de edad avanzada sin demencia (66 a 89 años de edad) con trastorno depresivo mayor, Seroquel Prolong dosificado de forma flexible en un rango de 50 mg a 300 mg/día demostró una eficacia superior a placebo en la reducción de los síntomas depresivos medida mediante la mejoría en la puntuación total de la MADRS (cambio medio de mínimos cuadrados frente a placebo de -7,54). En este estudio, los pacientes aleatorizados a Seroquel Prolong recibieron 50 mg/día en los Días 1-3, la dosis podía ser aumentada hasta 100 mg/día en el Día 4, 150 mg/día en el Día 8 y hasta 300 mg/día dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad. La dosis media de Seroquel Prolong fue de 160 mg/día. Aparte de la incidencia de síntomas extrapiramidales (ver sección 4.8 y “Seguridad clínica” a continuación) la tolerabilidad de Seroquel Prolong, una vez al día, en los pacientes de edad avanzada fue comparable a la observada en adultos (18-65 años de edad). La proporción de pacientes aleatorizados con edad superior a 75 años fue del 19%.

Seguridad clínica:

En ensayos clínicos, a corto plazo, controlados con placebo en esquizofrenia y manía bipolar la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue similar a la de placebo (esquizofrenia: 7,8% para quetiapina y 8,0% para placebo; manía bipolar: 11,2% para quetiapina y 11,4% para placebo). Se observaron tasas más altas de síntomas extrapiramidales en pacientes tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo en los ensayos clínicos controlados con placebo, a corto plazo, en el TDM y depresión bipolar. En los ensayos controlados con placebo, a corto plazo, en depresión bipolar, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 8,9% para quetiapina en comparación con el 3,8% para placebo. En los ensayos clínicos, a corto plazo, controlados con placebo en monoterapia, en el trastorno depresivo mayor, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 5,4% para Seroquel Prolong y del 3,2% para placebo. En un ensayo a corto plazo, controlado con placebo en monoterapia, en pacientes de edad avanzada con trastorno depresivo mayor, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 9,0% para Seroquel Prolong y del 2,3% para placebo. Tanto en depresión bipolar como en el TDM, la incidencia de los acontecimientos adversos individuales (por ejemplo, acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, discinesia, distonía, inquietud, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotora y rigidez muscular) no superó el 4% en ningún grupo de tratamiento.

En los estudios a corto plazo, controlados con placebo, con dosis fijas (50 mg/día a 800 mg/día) (oscilando desde 3 a 8 semanas), el aumento medio de peso en los pacientes tratados con quetiapina osciló desde 0,8 kg para la dosis diaria de 50 mg hasta 1,4 kg para la dosis diaria de 600 mg (con un aumento inferior para la dosis diaria de 800 mg), en comparación con 0,2 kg en los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes tratados con quetiapina que aumentaron $\geq 7\%$ del peso corporal osciló desde el 5,3% para la dosis diaria de 50 mg hasta el 15,5% para la dosis diaria de 400 mg (con un aumento inferior para las dosis diarias de 600 y 800 mg), en comparación con el 3,7% en los pacientes tratados con placebo.

Los ensayos a largo plazo de prevención de recaídas tuvieron un período abierto (oscilando desde 4 hasta 36 semanas) durante el cual los pacientes fueron tratados con quetiapina, seguido por un período de retirada aleatorizado durante el cual los pacientes fueron aleatorizados a quetiapina o placebo. En los pacientes que fueron aleatorizados a quetiapina, el aumento medio de peso durante el período abierto fue de 2,56 kg, y para la semana 48 del período aleatorizado, el aumento medio de peso fue de 3,22 kg, en comparación con los valores basales en el período abierto. En los pacientes que fueron aleatorizados a placebo, el aumento medio de peso durante el período abierto fue de 2,39 kg, y para la semana 48 del período aleatorizado, el aumento medio de peso fue de 0,89 kg, en comparación con los valores basales en el período abierto.

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

En ensayos controlados con placebo en monoterapia, en pacientes con un recuento basal de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$, la incidencia de tener al menos un recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$, fue de un 1,72% en pacientes tratados con quetiapina en comparación con un 0,73% en pacientes tratados con placebo. En todos los ensayos clínicos (controlados con placebo, abiertos, con comparador activo; pacientes con un recuento basal de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$), la incidencia de tener al menos un recuento de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$ fue de un 0,21% en pacientes tratados con quetiapina y del 0% en pacientes tratados con placebo y la incidencia de $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ fue de un 0,75% en pacientes tratados con quetiapina y de un 0,11% en pacientes tratados con placebo.

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

Se estudió la eficacia y seguridad de Seroquel en un estudio controlado con placebo de 3 semanas de duración para el tratamiento de la manía (n = 284 pacientes de los EE.UU., de entre 10-17 años de edad). Alrededor del 45% de la población de pacientes tenía un diagnóstico adicional de TDAH (Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad). Además, se llevó a cabo un estudio controlado con placebo de 6 semanas de duración para el tratamiento de la esquizofrenia (n = 222 pacientes, con edades entre 13-17 años). En ambos estudios, se excluyeron los pacientes con falta conocida de respuesta a Seroquel. El tratamiento con Seroquel se inició con 50 mg/día y en el día 2, se aumentó a

100 mg/día; posteriormente la dosis fue titulada a una dosis objetivo (manía 400-600 mg/día; esquizofrenia 400-800 mg/día) con incrementos de 100 mg/día administrados dos o tres veces al día.

En el estudio de manía, la diferencia en el cambio medio de MC (mínimos cuadrados) desde los valores basales en la puntuación total de la YMRS (activo menos placebo) fue -5,21 para 400 mg/día de Seroquel y -6,56 para 600 mg/día de Seroquel. Las tasas de los que respondieron (mejoría en la YMRS $\geq$ 50%) fueron del 64% para 400 mg/día de Seroquel, del 58% para 600 mg/día y del 37% en el brazo de placebo.

En el estudio de esquizofrenia, la diferencia en el cambio medio de MC (mínimos cuadrados) desde los valores basales en la puntuación total de la PANSS (activo menos placebo) fue -8,16 para 400 mg/día de Seroquel y -9,29 para 800 mg/día de Seroquel. Ni la dosis baja (400 mg/día) ni el régimen de dosis alta (800 mg/día) de quetiapina fue superior a placebo con respecto al porcentaje de pacientes que consiguieron respuesta, definida como una reducción del $\geq$ 30% desde los valores basales en la puntuación total de la PANSS. Tanto en la manía como en la esquizofrenia, las dosis más altas tuvieron por resultado tasas de respuesta numéricamente más bajas.

No se disponen de datos sobre el mantenimiento del efecto o la prevención de la recurrencia en este grupo de edad.

Una extensión de tratamiento abierto de 26 semanas de los ensayos en fase aguda (n = 380 pacientes), con Seroquel dosificado de forma flexible a 400-800 mg/día, proporcionó datos adicionales de seguridad. Se notificaron aumentos de la presión arterial en niños y adolescentes y se notificaron aumento del apetito, síntomas extrapiramidales y elevaciones de la prolactina sérica con mayor frecuencia en niños y adolescentes que en pacientes adultos (ver secciones 4.4 y 4.8).

Síntomas extrapiramidales

En un ensayo, controlado con placebo, en monoterapia a corto plazo con Seroquel, en pacientes adolescentes (13-17 años de edad) con esquizofrenia, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 12,9% para quetiapina y del 5,3% para placebo, aunque la incidencia de los acontecimientos adversos individuales (por ejemplo, acatisia, temblor, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, inquietud, hiperactividad psicomotora, rigidez muscular, discinesia) no superó el 4,1% en ningún grupo de tratamiento. En un ensayo, controlado con placebo, en monoterapia a corto plazo con Seroquel, en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) con manía bipolar, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 3,6% para quetiapina y del 1,1% para placebo. En un estudio abierto a largo plazo con Seroquel en esquizofrenia y manía bipolar, la incidencia global de SEP emergentes del tratamiento fue del 10%.

Aumento de Peso

En los ensayos clínicos a corto plazo con Seroquel en pacientes pediátricos (10-17 años de edad), el 17% de los pacientes tratados con quetiapina y el 2,5% de los pacientes tratados con placebo tuvieron un aumento del $\geq$ 7% de su peso corporal. Al ajustar teniendo en cuenta el crecimiento normal a largo plazo, se utilizó un aumento de al menos 0,5 desviaciones estándar a partir de los valores basales 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 durante al menos 26 semanas cumplieron este criterio.

Suicidio/Pensamientos de suicidio o Empeoramiento clínico

En los ensayos clínicos, controlados con placebo, a corto plazo con Seroquel en pacientes pediátricos con esquizofrenia, la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio fue del 1,4% (2/147) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo, en pacientes <18 años de edad. En los ensayos a corto plazo, controlados con placebo, con Seroquel en pacientes pediátricos con manía bipolar, la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio fue del 1,0% (2/193) para quetiapina y del 0% (0/90) para placebo en pacientes <18 años de edad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Quetiapina se absorbe bien tras la administración oral. Seroquel Prolong alcanza concentraciones plasmáticas máximas de quetiapina y de norquetiapina aproximadamente 6 horas después de su administración (T_{max}). Las concentraciones molares máximas en el estado de equilibrio del metabolito activo norquetiapina son el 35% de las observadas para quetiapina.

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

En un estudio en el que se evaluaron los efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad de quetiapina, se observó que una comida rica en grasas producía aumentos estadísticamente significativos en la C_{max} y en el AUC de Seroquel Prolong de aproximadamente el 50% y el 20%, respectivamente. No se puede excluir que el efecto de una comida rica en grasas sobre la formulación pudiera ser mayor. En cambio, una comida baja en grasas no tuvo un efecto significativo ni en la C_{max} ni en el AUC de quetiapina. Se recomienda que Seroquel Prolong se tome una vez al día sin alimentos.

Distribución:

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

Metabolismo:

Quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado, representando el compuesto original menos del 5% del material relacionado con el medicamento inalterado en orina o en heces tras la administración de quetiapina radiomarcada.

Los estudios *in vitro* establecieron que el CYP3A4 es el enzima principal responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. Norquetiapina se forma y elimina principalmente a través del CYP3A4.

Se observó que quetiapina y varios de sus metabolitos (incluyendo norquetiapina) son inhibidores débiles de las actividades *in vitro* de los citocromos humanos P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. La inhibición *in vitro* del CYP sólo se observa a concentraciones de aproximadamente 5 a 50 veces mayores que las observadas en un rango de dosis en humanos de 300 a 800 mg/día. En base a estos resultados *in vitro*, no es probable que la co-administración de quetiapina con otros medicamentos dé como resultado una inhibición clínicamente significativa del metabolismo de otro medicamento mediado por el citocromo P450. A partir de los estudios en animales, parece que quetiapina puede inducir enzimas del citocromo P450. Sin embargo, en un estudio específico de interacción en pacientes psicóticos, no se observó un aumento en la actividad del citocromo P450 tras la administración de quetiapina.

Eliminación:

Las semividas de eliminación de quetiapina y de norquetiapina son de aproximadamente 7 y 12 horas, respectivamente. Aproximadamente el 73% del medicamento radiomarcado se excretó en orina y el 21% en heces, representando el material relacionado con el medicamento inalterado, menos del 5% de la radiactividad total. La fracción de dosis molar promedio de quetiapina libre y del metabolito plasmático humano activo norquetiapina se excreta en la orina en una cantidad <5%.

Poblaciones especiales

Género:

La farmacocinética de quetiapina no difiere entre hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada:

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

Insuficiencia renal:

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

Insuficiencia hepática:

El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se reduce en aproximadamente un 25% en personas con insuficiencia hepática conocida (cirrosis alcohólica estable). Dado que quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado, se esperan niveles plasmáticos elevados en la población con insuficiencia hepática. En estos pacientes pueden ser necesarios ajustes de dosis (ver sección 4.2).

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

Se tomaron muestras para obtener datos farmacocinéticos en 9 niños de entre 10-12 años de edad y en 12 adolescentes, que estaban en tratamiento estable con 400 mg de quetiapina (Seroquel) dos veces al día. En estado estacionario, los niveles plasmáticos con la dosis normalizada del compuesto original, quetiapina, en niños y adolescentes (10-17 años de edad) fueron en general similares a los de los adultos, aunque la C_{max} en los niños estuvo en el extremo superior del rango observado en los adultos. El AUC y la C_{max} para el metabolito activo, norquetiapina, fueron más altos, aproximadamente el 62% y 49% en niños (10-12 años), respectivamente y el 28% y 14% en adolescentes (13-17 años), respectivamente, en comparación con los adultos.

No se dispone de información para Seroquel Prolong en niños y adolescentes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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 clínicamente relevante, se observaron las siguientes desviaciones, las cuales no se han confirmado aún en la investigación clínica a largo plazo:

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo

Celulosa, microcristalina
Citrato de sodio
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio
Hipromelosa

Recubrimiento

Hipromelosa
Macrogol
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172) (comprimidos de 50 mg, 200 mg y 300 mg)
Óxido de hierro rojo (E172) (comprimidos de 50 mg)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de policlorotrifluoroetileno y cloruro de polivinilo con aluminio

Concentración del comprimido	Contenido del envase (estuche)	Blísteres
Comprimidos de 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg y 400 mg	10 comprimidos	1 blíster de 10 comprimidos
	30 comprimidos	3 blísteres de 10 comprimidos
	50 comprimidos	10 blísteres de 5 comprimidos
	50 comprimidos	5 blísteres de 10 comprimidos
	60 comprimidos	6 blísteres de 10 comprimidos
	100 comprimidos	10 blísteres de 10 comprimidos
	100 comprimidos	100 blísteres de 1 comprimido

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble
28033 Madrid
Teléfono: 91 301 91 00
Fax: 91 301 91 01

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Seroquel Prolong 50 mg comprimidos de liberación prolongada; N° Registro: 69.645
Seroquel Prolong 150 mg comprimidos de liberación prolongada; N° Registro: 70.859
Seroquel Prolong 200 mg comprimidos de liberación prolongada; N° Registro: 69.646
Seroquel Prolong 300 mg comprimidos de liberación prolongada; N° Registro: 69.647
Seroquel Prolong 400 mg comprimidos de liberación prolongada; N° Registro: 69.648

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

Seroquel Prolong 50 mg comprimidos de liberación prolongada: Febrero 2008
Seroquel Prolong 150 mg comprimidos de liberación prolongada: Abril 2009

Seroquel Prolong 200 mg comprimidos de liberación prolongada: Febrero 2008
Seroquel Prolong 300 mg comprimidos de liberación prolongada: Febrero 2008
Seroquel Prolong 400 mg comprimidos de liberación prolongada: Febrero 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Seroquel Prolong 50 mg comprimidos de liberación prolongada
quetiapina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 50 mg de quetiapina (como fumarato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos de liberación prolongada
30 comprimidos de liberación prolongada
50 comprimidos de liberación prolongada
60 comprimidos de liberación prolongada
100 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No partir, ni masticar, ni triturar los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble
28033 Madrid
Tfno.: 91 301 91 00
Fax: 91 301 91 01

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Nº de Registro AEMPS: 69.645

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Seroquel Prolong 50 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Seroquel Prolong 50 mg comprimidos de liberación prolongada
Quetiapina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Seroquel Prolong 150 mg comprimidos de liberación prolongada
quetiapina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 150 mg de quetiapina (como fumarato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos de liberación prolongada
30 comprimidos de liberación prolongada
50 comprimidos de liberación prolongada
60 comprimidos de liberación prolongada
100 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No partir, ni masticar, ni triturar los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble
28033 Madrid
Tfno.: 91 301 91 00
Fax: 91 301 91 01

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Nº de Registro AEMPS: 70.859

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Seroquel Prolong 150 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Seroquel Prolong 150 mg comprimidos de liberación prolongada
quetiapina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Seroquel Prolong 200 mg comprimidos de liberación prolongada
quetiapina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg de quetiapina (como fumarato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos de liberación prolongada
30 comprimidos de liberación prolongada
50 comprimidos de liberación prolongada
60 comprimidos de liberación prolongada
100 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No partir, ni masticar, ni triturar los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble
28033 Madrid
Tfno.: 91 301 91 00
Fax: 91 301 91 01

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Nº de Registro AEMPS: 69.646

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Seroquel Prolong 200 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Seroquel Prolong 200 mg comprimidos de liberación prolongada
quetiapina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Seroquel Prolong 300 mg comprimidos de liberación prolongada
quetiapina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de quetiapina (como fumarato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos de liberación prolongada
30 comprimidos de liberación prolongada
50 comprimidos de liberación prolongada
60 comprimidos de liberación prolongada
100 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No partir, ni masticar, ni triturar los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble
28033 Madrid
Tfno.: 91 301 91 00
Fax: 91 301 91 01

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Nº de Registro AEMPS: 69.647

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Seroquel Prolong 300 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Seroquel Prolong 300 mg comprimidos de liberación prolongada
quetiapina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Seroquel Prolong 400 mg comprimidos de liberación prolongada
quetiapina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 400 mg de quetiapina (como fumarato)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos de liberación prolongada
30 comprimidos de liberación prolongada
50 comprimidos de liberación prolongada
60 comprimidos de liberación prolongada
100 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No partir, ni masticar, ni triturar los comprimidos.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble
28033 Madrid
Tfno.: 91 301 91 00
Fax: 91 301 91 01

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

Nº de Registro AEMPS: 69.648

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Seroquel Prolong 400 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Seroquel Prolong 400 mg comprimidos de liberación prolongada
quetiapina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Seroquel Prolong 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg comprimidos de liberación prolongada

quetiapina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Seroquel Prolong y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Seroquel Prolong
3. Cómo tomar Seroquel Prolong
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Seroquel Prolong
6. Información adicional

1. QUÉ ES SEROQUEL PROLONG Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Seroquel Prolong contiene una sustancia denominada quetiapina. Pertenecer a un grupo de medicamentos denominados antipsicóticos. Seroquel Prolong puede utilizarse para tratar varias enfermedades, tales como:

- Esquizofrenia: por la que usted puede oír o sentir cosas que no están ahí, creer cosas que no son verdad o sentirse anormalmente receloso, ansioso, confuso, culpable, tenso o deprimido.
- Manía: por la que usted puede sentirse muy excitado, eufórico, agitado, entusiasta o hiperactivo o presentar poco juicio lo que incluye estar agresivo o violento.
- Depresión bipolar y episodios depresivos mayores en el trastorno depresivo mayor: por los que usted puede sentirse triste o puede encontrar que se siente deprimido, se siente culpable, con falta de energía, pérdida de apetito o que no puede dormir.

Cuando se esté utilizando Seroquel Prolong para tratar los episodios depresivos mayores en el trastorno depresivo mayor, este se tomará añadido a otro medicamento que se esté utilizando para tratar esta enfermedad.

Su médico puede continuar recetándole Seroquel Prolong incluso cuando usted se encuentre mejor.

2. ANTES DE TOMAR SEROQUEL PROLONG

No tome Seroquel Prolong si:

- es alérgico (hipersensible) a quetiapina o a cualquiera de los demás componentes de Seroquel Prolong (ver apartado 6: Información adicional)
- está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
 - algunos medicamentos para el VIH
 - medicamentos de tipo azol (para las infecciones fúngicas)
 - eritromicina o claritromicina (para las infecciones)

- nefazodona (para la depresión).

No tome Seroquel Prolong si lo anteriormente mencionado es aplicable a usted. Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Seroquel Prolong.

Tenga especial cuidado con Seroquel Prolong

Antes de iniciar el tratamiento, informe a su médico si:

- Usted, o algún familiar, tiene o ha tenido algún problema de corazón, por ejemplo, problemas en el ritmo del corazón o si está tomando cualquier medicamento que pueda afectar al latido de su corazón.
- Tiene la tensión arterial baja.
- Ha tenido un accidente cerebrovascular, especialmente si es anciano.
- Tiene problemas de hígado.
- Alguna vez ha presentado un ataque epiléptico (convulsión).
- Padece diabetes o tiene riesgo de padecer diabetes. Si es así, su médico podría controlar sus niveles de azúcar en sangre mientras esté tomando Seroquel Prolong.
- Usted sabe que ha tenido en el pasado niveles bajos de glóbulos blancos (los cuales pueden o no haber sido causados por otros medicamentos).
- Es una persona anciana con demencia (pérdida de funcionalidad en el cerebro). Si es así, no debe tomar Seroquel Prolong porque el grupo de medicamentos al que pertenece Seroquel Prolong puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular, o en algunos casos el riesgo de fallecimiento, en estas personas.
- Usted o algún familiar tiene antecedentes de coágulos en la sangre, ya que medicamentos como éstos se han asociado con la formación de coágulos en la sangre.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta:

- Fiebre, rigidez muscular intensa, sudoración o una disminución del nivel de consciencia (un trastorno denominado “síndrome neuroléptico maligno”). Puede ser necesario un tratamiento médico inmediato.
- Movimientos incontrolados, principalmente de su cara o lengua.
- Mareo o se siente muy somnoliento. Esto puede aumentar el riesgo de lesiones accidentales (caídas) en pacientes ancianos.

Estos trastornos pueden ser causados por este tipo de medicamento.

Pensamientos de suicidio y empeoramiento de su depresión

Si está deprimido, algunas veces puede pensar en hacerse daño o suicidarse. Esto puede aumentar al principio de comenzar el tratamiento, ya que todos estos medicamentos tardan tiempo en hacer efecto, por lo general alrededor de dos semanas pero algunas veces más. Estos pensamientos pueden también aumentar si deja de tomar bruscamente su medicación. Puede ser más probable que piense así si es un adulto joven. La información obtenida en los ensayos clínicos ha demostrado un aumento del riesgo de pensamientos de suicidio y/o conducta suicida en adultos jóvenes menores de 25 años con depresión.

Si en algún momento piensa en hacerse daño o suicidarse, contacte con su médico o vaya a un hospital inmediatamente. Puede servirle de ayuda decirle a un familiar o amigo cercano que está deprimido, y pedirle que lea este prospecto. Puede pedirles que le digan si ellos piensan que su depresión está empeorando, o si están preocupados por los cambios en su comportamiento.

Se ha observado aumento de peso en pacientes que toman Seroquel Prolong. Usted y su médico deben controlar su peso regularmente.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos porque puede afectar a la forma en la que actúan los medicamentos. Esto incluye los medicamentos que usted adquiera sin receta y las plantas medicinales.

No tome Seroquel Prolong si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos:

- Algunos medicamentos para el VIH.
- Medicamentos de tipo azol (para las infecciones fúngicas).
- Eritromicina o claritromicina (para las infecciones).
- Nefazodona (para la depresión).

Informe a su médico si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos para la epilepsia (como fenitoína o carbamazepina).
- Medicamentos para la tensión arterial alta.
- Barbitúricos (para la dificultad en dormirse).
- Tioridazina (otro medicamento antipsicótico).
- Medicamentos que afecten al latido de su corazón, por ejemplo, medicamentos que pueden causar un desequilibrio en los electrolitos (niveles bajos de potasio o magnesio) tales como diuréticos (medicamentos para orinar) o ciertos antibióticos (medicamentos para tratar las infecciones).

Antes de dejar de utilizar alguno de sus medicamentos, consulte primero a su médico.

Toma de Seroquel Prolong con los alimentos y bebidas

- Seroquel Prolong puede ser afectado por los alimentos y, por tanto, debe tomar sus comprimidos al menos una hora antes de una comida o antes de la hora de acostarse.
- Tenga cuidado con la cantidad de alcohol que ingiera. Esto es debido a que el efecto combinado de Seroquel Prolong y alcohol puede adormecerle.
- No tome zumo de pomelo mientras esté tomando Seroquel Prolong. Puede afectar a la forma en la que el medicamento actúa.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, intentando quedarse embarazada o durante el período de lactancia, consulte a su médico antes de utilizar Seroquel Prolong. No debe tomar Seroquel Prolong durante el embarazo, a menos que lo haya consultado a su médico.

No debe utilizar Seroquel Prolong si está en período de lactancia materna.

Conducción y uso de máquinas

Estos comprimidos pueden hacer que usted se sienta adormilado. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que usted sepa cómo le afectan los comprimidos.

Información importante sobre algunos de los componentes de Seroquel Prolong

Seroquel Prolong contiene lactosa que es un tipo de azúcar. Si su médico le ha dicho que tiene una intolerancia a algunos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR SEROQUEL PROLONG

Siga exactamente las instrucciones de administración de Seroquel Prolong indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Su médico decidirá su dosis inicial. La dosis de mantenimiento (dosis diaria) dependerá de su enfermedad y de sus necesidades pero normalmente estará entre 150 mg y 800 mg.

- Tomará sus comprimidos una vez al día.
- No parta, ni mastique ni triture los comprimidos.
- Trague sus comprimidos enteros con ayuda de agua.
- Tome los comprimidos sin alimentos (al menos una hora antes de una comida o al acostarse, su médico le indicará cuándo).
- No tome zumo de pomelo mientras esté tomando Seroquel Prolong. Puede afectar a la forma en la que el medicamento actúa.

- No deje de tomar sus comprimidos incluso si se siente mejor, a menos que su médico se lo diga.

Problemas de hígado

Si tiene problemas de hígado su médico puede cambiar su dosis.

Ancianos

Si es anciano su médico puede cambiar su dosis.

Niños y adolescentes menores de 18 años

Seroquel Prolong no debe ser utilizado por niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Si toma más Seroquel Prolong del que debiera

Si toma más Seroquel Prolong del que le ha recetado su médico, puede sentirse somnoliento, sentirse mareado y experimentar latidos cardíacos anormales. Contacte inmediatamente con su médico u hospital más próximo. Mantenga consigo los comprimidos de Seroquel Prolong.

Si olvidó tomar Seroquel Prolong

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Si está muy próximo el momento de tomar la siguiente dosis, espere hasta entonces. No tome una dosis doble para compensar el comprimido olvidado.

Si interrumpe el tratamiento con Seroquel Prolong

Si deja de tomar Seroquel Prolong de forma brusca, puede ser incapaz de dormirse (insomnio), puede sentir náuseas, o puede experimentar dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareo o irritabilidad. Su médico puede sugerirle reducir la dosis de forma gradual antes de interrumpir el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Seroquel Prolong puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 personas):

- Mareo (podría dar lugar a caídas), dolor de cabeza, sequedad de boca.
- Sensación de somnolencia (que puede desaparecer con el tiempo, a medida que siga tomando Seroquel Prolong) (podría dar lugar a caídas).
- Síntomas de discontinuación (síntomas que se producen cuando usted deja de tomar Seroquel Prolong) incluyen no ser capaz de dormir (insomnio), sentir náuseas, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareo, e irritabilidad. Se aconseja una retirada gradual durante un período de al menos 1 a 2 semanas.
- Aumento de peso.

Frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 10 personas):

- Latido cardíaco rápido.
- Nariz taponada.
- Estreñimiento, estómago revuelto (indigestión).
- Sensación de debilidad, desmayo (podría dar lugar a caídas).
- Edema de brazos o piernas.
- Tensión arterial baja cuando se está de pié. Esto puede hacer que usted se sienta mareado o desmayado (podría dar lugar a caídas).
- Aumento de los niveles de azúcar en la sangre.
- Visión borrosa.

- Movimientos musculares anormales. Estos incluyen dificultad para iniciar los movimientos musculares, temblor, sensación de inquietud o rigidez muscular sin dolor.
- Sueños anormales y pesadillas.
- Sentirse más hambriento.
- Sentirse irritado.
- Trastorno en el habla y en el lenguaje.
- Pensamientos de suicidio y empeoramiento de su depresión.

Poco frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 100 personas):

- Ataques epilépticos o convulsiones.
- Reacciones alérgicas que pueden incluir ronchas abultadas (habones), hinchazón de la piel e hinchazón alrededor de la boca.
- Sensaciones desagradables en las piernas (también denominado síndrome de las piernas inquietas).
- Dificultad al tragar.
- Movimientos incontrolados, principalmente de su cara o lengua.

Raros (afectan a menos de 1 de cada 1.000 personas):

- Temperatura alta (fiebre), dolor de garganta de larga duración o úlceras en la boca, respiración más rápida, sudoración, rigidez muscular, sentirse muy somnoliento o mareado.
- Color amarillento en la piel y ojos (ictericia).
- Erección de larga duración y dolorosa (priapismo).
- Hinchazón de las mamas y producción inesperada de leche (galactorrea).
- Coágulos de sangre en las venas especialmente en las piernas (los síntomas incluyen hinchazón, dolor y enrojecimiento en la pierna), que pueden trasladarse por los vasos sanguíneos hasta los pulmones causando dolor torácico y dificultad para respirar. Si observa alguno de estos síntomas busque inmediatamente asistencia médica.

Muy raros (afectan a menos de 1 de cada 10.000 personas):

- Empeoramiento de la diabetes preexistente.
- Inflamación del hígado (hepatitis).
- Erupción grave, ampollas, o manchas rojas en la piel.
- Reacción alérgica grave (denominada anafilaxia) que puede causar dificultad para respirar o shock.
- Hinchazón rápida de la piel, generalmente alrededor de los ojos, labios y garganta (angioedema).

La clase de medicamentos a los que pertenece Seroquel Prolong puede causar problemas en el ritmo cardíaco que pueden ser graves y en casos severos podrían ser fatales.

Algunos efectos adversos se observan solamente cuando se realiza un análisis de sangre. Estos incluyen cambios en la cantidad de ciertas grasas (triglicéridos y colesterol total) o azúcar en la sangre, descensos en el número de ciertos tipos de células sanguíneas y aumentos en la cantidad de la hormona prolactina en la sangre. Los aumentos en la hormona prolactina podrían, en raros casos, dar lugar a lo siguiente:

- Tanto en hombres como en mujeres tener hinchazón de las mamas y producción inesperada de leche.
- En las mujeres no tener el período mensual o tener períodos irregulares.

Su médico puede pedirle que se haga análisis de sangre de vez en cuando.

Niños y adolescentes

Los mismos efectos adversos que pueden ocurrir en adultos pueden también ocurrir en niños y adolescentes.

El siguiente efecto adverso se ha observado solamente en niños y adolescentes:

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 personas):

- Aumento de la tensión arterial.

Los siguientes efectos adversos se han observado más frecuentemente en niños y adolescentes:

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 personas):

- Aumento en la cantidad de una hormona denominada prolactina, en la sangre. Los aumentos en la hormona prolactina podrían, en raros casos, dar lugar a lo siguiente:
 - Tanto en niños como en niñas tener hinchazón de las mamas y producción inesperada de leche.
 - En las niñas no tener el período mensual o tener períodos irregulares.
- Aumento del apetito.
- Movimientos musculares anormales. Estos incluyen dificultad para iniciar los movimientos musculares, temblor, sensación de inquietud o rigidez muscular sin dolor.

5. CONSERVACIÓN DE SEROQUEL PROLONG

- Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice Seroquel Prolong después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Seroquel Prolong no requiere condiciones especiales de conservación.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Seroquel Prolong

- El principio activo es quetiapina. Los comprimidos de Seroquel Prolong contienen 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg o 400 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina).
- Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, citrato de sodio, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, hipromelosa.

Recubrimiento del comprimido: hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio (E171). Los comprimidos de 50 mg, 200 mg y 300 mg contienen también óxido de hierro amarillo (E172) y los comprimidos de 50 mg contienen óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto de Seroquel Prolong y contenido del envase

Todos los comprimidos de liberación prolongada tienen forma de cápsula y están marcados con XR y la dosificación. Los comprimidos de 50 mg son de color melocotón; los comprimidos de 150 mg son de color blanco; los comprimidos de 200 mg son de color amarillo; los comprimidos de 300 mg son de color amarillo pálido y los comprimidos de 400 mg son de color blanco.

Están registrados tamaños de envases de 10, 30, 50, 60 y 100 comprimidos para todas las dosificaciones. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble

28033 Madrid

Teléfono: 91 301 91 00

Fax: 91 301 91 01

Responsable de la fabricación:

AstraZeneca U.K. Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire SK10 2NA
Reino Unido

o

NV AstraZeneca SA
Schaessestraat 15, B-9070, Destelbergen
Bélgica

o

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel
Alemania

o

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Strasse, 68723, Plankstadt
Alemania

(excepto para la dosis de 150mg)

o

Biofabri, S.L.
C/ A Relva s/n
36400 O Porriño (Pontevedra)

o

AstraZeneca AB
Gärtunavägen (Gärtuna 1), 151 85 Södertälje
Suecia

o

Brecon Pharmaceuticals Ltd
Forest Road, Hay-on Wye, Hereford
HR3 5EH, Reino Unido

o

Brecon Pharmaceuticals Ltd
Units 2-5, Wye Valley Business Park
Brecon Road, Hay-on Wye, Hereford
HR3 5PG, Reino Unido

Este medicamento está autorizado en los Estados Miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

<u>ESTADO MIEMBRO</u>	<u>MARCA DE FANTASÍA</u>
Alemania	Seroquel Prolong
Austria	Seroquel XR
Bélgica	Seroquel XR
Bulgaria	Seroquel XR
Chipre	Seroquel XR
Dinamarca	Seroquel Prolong
España	Seroquel Prolong
Eslovaquia	Seroquel XR
Eslovenia	Seroquel SR
Estonia	Seroquel XR
Finlandia	Seroquel Prolong
Grecia	Seroquel XR
Holanda	Seroquel XR
Hungría	Seroquel XR
Irlanda	Seroquel XR
Islandia	Seroquel Prolong
Italia	Seroquel compresse a rilascio prolungato
Letonia	Seroquel XR
Lituania	Seroquel XR
Luxemburgo	Seroquel XR
Malta	Seroquel XR
Noruega	Seroquel Depot
Polonia	Seroquel XR
Portugal	Seroquel SR
Reino Unido	Seroquel XL
República Checa	Seroquel Prolong
Rumanía	Seroquel XR
Suecia	Seroquel Depot

Este prospecto ha sido aprobado en

ANEXO IV

CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Las autoridades nacionales competentes, coordinadas por el Estado miembro de referencia, deberán asegurarse de que los titulares de las autorizaciones de comercialización cumplan las siguientes condiciones:

- Se actualizarán los protocolos de los siguientes estudios de seguridad posteriores a la autorización (PASS) que se están realizando para recabar datos de seguridad a largo plazo de quetiapina XR en pacientes con TDM:
 - Estudio de vigilancia de episodios con prescripción modificada (*Modified Prescription Event Monitoring*, M-PEM);
 - Estudio de bases de datos de investigaciones en medicina general (*General Practice Research Database*, GPRD);

Los protocolos modificados deberán presentarse al Estado miembro de referencia en los dos meses siguientes a la adopción del dictamen del CHMP relativo a este procedimiento de arbitraje.

- Se realizarán nuevos estudios PASS en pacientes con TDM para caracterizar mejor la seguridad a largo plazo y el uso de la quetiapina XR, también en el contexto de la asistencia especializada:
 - Estudio sueco de vínculos con el registro (*Swedish Record Linkage Study*, SE-RLS), de acuerdo con el protocolo aprobado. El protocolo deberá presentarse al Estado miembro de referencia en los dos meses siguientes a la adopción de dictamen del CHMP relativo a este procedimiento de arbitraje.
 - Nuevo estudio multinacional de utilización de fármacos en la UE (*EU Multi-Country Drug Utilisation Study*, EU-DUS), de acuerdo con el protocolo aprobado. El protocolo deberá presentarse al Estado miembro de referencia en los dos meses siguientes a la adopción de dictamen del CHMP relativo a este procedimiento de arbitraje.
- Se presentará una versión actualizada del Plan de gestión de riesgos antes del 30 de septiembre de 2010, que coincidirá con la presentación anual del Informe periódico de seguridad para Seroquel XR y reflejará las condiciones anteriores.