



## Comisi3n de Evaluaci3n de Medicamentos

# QUETIAPINA LIBERACI3N SOSTENIDA (Prolong)

## Esquizofrenia

### 1.- IDENTIFICACI3N DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** fumarato de quetiapina

**Indicaci3n clínic:** Tratamiento de la esquizofrenia y prevenci3n de las recaídas.

**Autor:** Olatz Pérez Rodríguez

**Colaborador:** Aina Soler Mieras

**Revisores:** Francisco Fern3ndez y Ana Isabel Mart3nez

**Fecha:** Marzo 2009

### 2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Quetiapina de liberaci3n sostenida

**Nombre comercial:** Seroquel Prolong<sup>®</sup>

**Laboratorio:** AstraZeneca Farmac3utica Spain, S.A.

**Grupo terap3utico:** Antipsic3ticos; Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas. C3digo ATC:  
N05AH04

**Vía de administraci3n:** oral

**Tipo de dispensaci3n:** con receta m3dica. Aportaci3n reducida (c3cero). Visado de inspecci3n para mayores de 75 a3os.

Presentaciones y precio				
Forma farmac3utica y dosis	Envase de x unidades	C3digo	Coste por envase PVP con IVA (€)	Coste por envase PVL con IVA (€)
Seroquel Prolong <sup>®</sup> 50mg comp de liberaci3n prolongada	60	660615	91.79	61.15
Seroquel Prolong <sup>®</sup> 200mg comp de liberaci3n prolongada	60	660616	165.06	117.32
Seroquel Prolong <sup>®</sup> 300mg comp de liberaci3n prolongada	60	660617	195.63	147.89
Seroquel Prolong <sup>®</sup> 400mg comp de liberaci3n prolongada	60	660618	226.21	178.46

### 3.- AREA DE ACCI3N FARMACOL3GICA

#### 3.1 Mecanismo de acci3n <sup>(1, 3)</sup>

La quetiapina es un agente antipsic3tico atípico con estructura similar a clozapina y olanzapina. En estudios in vitro, ha demostrado afinidad por m3ltiples receptores de neurotransmisores. Quetiapina y el metabolito plasmático humano activo, N-desalquil quetiapina, interaccionan con un amplio rango de receptores de neurotransmisi3n, mostrando afinidad por la serotonina cerebral (5HT<sub>2</sub>) y por los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> de la dopamina. Se cree que esta combinaci3n del antagonismo del receptor con una mayor selectividad para 5HT<sub>2</sub> relativa a los receptores D<sub>2</sub> contribuye a las propiedades antipsic3ticas clínicas y a la baja incidencia de reacciones adversas extrapiramidales (SEP). La N-desalquil quetiapina posee una alta afinidad por el transportador de norepinefrina (NET). Ambas moléculas poseen una alta afinidad por los receptores  $\alpha$ <sub>1</sub> adrenérgicos e histaminérgicos, con una afinidad m3s baja por los receptores  $\alpha$ <sub>2</sub> adrenérgicos y 5HT<sub>1A</sub> de la serotonina.

#### 3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobaci3n:

##### **AEMyPS <sup>(1)</sup>:**

- Tratamiento de la esquizofrenia y prevenci3n de las recaídas en pacientes esquizofrénicos estables que se han mantenido en tratamiento con QLP. (Fecha de autorizaci3n: 26-febrero 2008).
- Tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves en el marco del trastorno bipolar (Fecha de autorizaci3n: abril 2009). En el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar (Fecha de autorizaci3n: abril 2009).

NO est3 indicado en la prevenci3n de la recurrencia de los episodios maníacos o depresivos.

##### **FDA <sup>(2)</sup>:**

- Tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia (Fecha de autorizaci3n: 17-mayo 2007).
- Trastorno bipolar (Fecha de autorizaci3n: 08- octubre 2008):
  - Episodios depresivos asociados a un trastorno bipolar
  - Episodios maníacos o mixtos asociados a un trastorno bipolar en monoterapia o como tratamiento adyuvante a la terapia con litio o divalproex
  - Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar como terapia adyuvante al litio o divalproex

### 3.3 Posología, forma de preparaci3n y administraci3n<sup>(1)</sup>

Se debe administrar una vez al día, sin alimentos (al menos una hora antes de una comida) o con una comida ligera (300kcal), preferentemente por la noche. <sup>(2)</sup>, a diferencia de los comprimidos de liberaci3n normal cuya administraci3n es independiente de la toma de alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros, sin partirse, masticarse o triturarse.

#### **Adultos:**

Al comienzo del tratamiento la dosis diaria es de 300 mg el primer día y 600 mg el segundo. **La dosis diaria recomendada es de 600 mg**, no obstante, si est3 justificada 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 clínic y de la tolerabilidad del paciente. No es necesario un ajuste de la dosis para el tratamiento de mantenimiento en la esquizofrenia.

#### **Cambio de tratamiento desde quetiapina comprimidos de liberaci3n inmediata:**

Los pacientes que est3n siendo tratados con dosis fraccionadas de quetiapina de liberaci3n inmediata (QLI), pueden pasar a ser tratados con quetiapina de liberaci3n sostenida (prolongada (QLP)) recibiendo la misma dosis diaria total en administraci3n única diaria, aunque pueden requerirse ajustes individuales de dosis.

#### **Ancianos:**

Debe emplearse con precauci3n, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La velocidad de titulaci3n de la dosis puede necesitar ser m3s lenta, y la dosis terapéutica diaria menor que la empleada en pacientes m3s jóvenes. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30% a un 50% en pacientes ancianos en comparaci3n con pacientes m3s 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 clínic y de la tolerabilidad de cada paciente.

#### **Niños y Adolescentes:**

No se han evaluado la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes.

#### **Insuficiencia renal:**

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

#### **Insuficiencia hepática:**

Se metaboliza ampliamente en el hígado. Por tanto, debe utilizarse con precauci3n en pacientes con insuficiencia hepática conocida, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. 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 clínic y de la tolerabilidad de cada paciente.

### **3.4 Farmacocinética <sup>(1)</sup>**

#### **Absorci3n:**

La quetiapina se absorbe bien tras la administraci3n oral, alcanzando concentraciones plasmáticas maximas de quetiapina y de N-desalquil quetiapina aproximadamente 6 horas despu3s de su administraci3n (T<sub>max</sub>). Las concentraciones molares maximas en el estado de equilibrio del metabolito activo N-desalquil quetiapina son el 35% de las observadas para quetiapina.

La farmacocinética de quetiapina y de N-desalquil quetiapina es lineal y proporcional a la dosis para dosis de hasta 800 mg administradas una vez al día.

Cuando se compara la forma de liberaci3n prolongada administrada una vez al día con la misma dosis diaria total de fumarato de quetiapina de liberaci3n inmediata administrada dos veces al día, el área bajo la curva concentraci3n plasmática-tiempo (AUC) es equivalente, pero la concentraci3n plasmática máxima (C<sub>max</sub>) en el estado de equilibrio y el AUC del metabolito N-desalquil quetiapina son respectivamente un 13% y un 18% inferior inferiores el caso de la QLP.

En un estudio en el que se evaluaron los efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad de quetiapina, se observ3 que una comida rica en grasas producía aumentos estadísticamente significativos en la C<sub>max</sub> y en el AUC de aproximadamente el 50% y el 20%, respectivamente. No se puede excluir que el efecto de una comida rica en grasas sobre la formulaci3n pudiera ser mayor. En cambio, una comida baja en grasas no tuvo un efecto significativo ni en la C<sub>max</sub> ni en el AUC de quetiapina. Es por ello que se recomienda que se tome una vez al día sin alimentos.

#### **Distribuci3n:**

Se une aproximadamente en un 83% a las proteínas plasmáticas.

#### **Metabolismo:**

Quetiapina se metaboliza ampliamente a nivel hepático. Los estudios in vitro establecieron que el CYP3A4 es el enzima principal responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. N-desalquil quetiapina se forma y elimina principalmente a trav3s del CYP3A4.

Quetiapina y varios de sus metabolitos (incluyendo N-desalquil quetiapina) son inhibidores d3biles de las actividades in vitro de los citocromos humanos P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. La inhibici3n in vitro del CYP s3lo se observa a concentraciones de 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-administraci3n de quetiapina con otros medicamentos d3 como resultado una inhibici3n clínicamente significativa del metabolismo de otro medicamento mediado por el citocromo P450. En estudios en animales, parece que quetiapina puede inducir enzimas del citocromo P450, sin embargo, en un estudio específico

de interacci3n en pacientes psic3ticos, no se observ3 un aumento en la actividad del citocromo P450 tras su administraci3n

#### **Eliminaci3n:**

Las semividas de eliminaci3n de quetiapina y de N-desalquil quetiapina son de aproximadamente 7 y 12 horas, respectivamente. Aproximadamente el 73% del medicamento radiomarcado se excret3 en orina y el 21% en heces, representando el material relacionado con el medicamento inalterado, menos del 5% de la radiactividad total. La fracci3n de dosis molar promedio de quetiapina libre y del metabolito plasmático humano activo N-desalquil quetiapina se excreta en la orina en una cantidad <5%.

#### *Poblaciones especiales*

- Ancianos: 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 aros 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 m<sup>2</sup>), 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 alcoh3lica estable). Dado que quetiapina se metaboliza ampliamente en el h3gado, se esperan niveles plasmáticos elevados en la poblaci3n con insuficiencia hepática. En estos pacientes pueden ser necesarios ajustes de dosis.

## **4.- EVALUACI3N DE LA EFICACIA**

### **4.1 Estado actual del problema <sup>(3)</sup>**

La esquizofrenia es un trastorno complejo con una elevada morbilidad; cuya prevalencia se sitúa entre el 0,2 y el 1% en la poblaci3n general.

Las principales manifestaciones clínicas del brote agudo de esquizofrenia se pueden clasificar en psic3ticas, como ideas delirantes y alucinaciones, y desorganizativas, que afectan al habla, al pensamiento y al comportamiento (el conjunto a menudo se conoce como sntomas positivos). Las principales manifestaciones del sntrome cr3nico consisten en apatía, falta de dinamismo y aislamiento (sntomas conocidos como negativos). Los sntomas positivos tienden a responder mejor al tratamiento farmacol3gico que los negativos. El tratamiento de la esquizofrenia consiste principalmente en una combinaci3n de psicoterapia social y la administraci3n de fármacos antipsic3ticos. Apenas existe diferencia en la eficacia de los diversos antipsic3ticos clásicos como la clorpromazina y el haloperidol. La clozapina, un antipsic3tico atípico, parece ser más eficaz que los antipsic3ticos clásicos en el control de los sntomas tanto positivos como negativos, aunque su empleo est3 limitado porque puede causar

una agranulocitosis potencialmente mortal. Estudios comparativos han demostrado que otros antipsic3ticos at3picos son, como m3nimo, tan eficaces sobre los s3ntomas positivos como los antipsic3ticos cl3sicos, aunque a3n no se han comprobado los mayores efectos sobre los s3ntomas negativos.

La elecci3n del tratamiento depende del riesgo de efectos adversos (que var3an entre los diferentes grupos de antipsic3ticos), de alg3n tratamiento anterior y, lamentablemente, del coste. Las directrices del Reino Unido publicadas por el NICE recomiendan que los antipsic3ticos at3picos amisulprida, olanzapina, quetiapina, risperidona y zotepina (no comercializada en Espa3a) sean considerados como tratamientos de primera elecci3n en pacientes reci3n diagnosticados de esquizofrenia. Estos antipsic3ticos at3picos tambi3n deben administrarse en pacientes que responden a los antipsic3ticos cl3sicos, pero que presentan efectos adversos extrapiramidales o de otro tipo, en quienes se ha producido una reca3da y en quienes los s3ntomas no se han controlado eficazmente o han presentado efectos adversos con el tratamiento previo. Sin embargo, los antipsic3ticos cl3sicos a3n se utilizan ampliamente debido a la diversidad de preparaciones y el coste m3s bajo. Por tanto, el NICE no recomienda cambiar a un antipsic3tico at3pico en pacientes que ya est3n bien controlados con el tratamiento antipsic3tico cl3sico y sin efectos adversos graves.

Uno de los principales problemas de esta patolog3a es la esquizofrenia resistente, que puede deberse a un mal cumplimiento terap3utico por parte del paciente debido a los efectos adversos de los f3rmacos o bien que el paciente experimente una reca3da durante el tratamiento y no pueda mantenerlo. Tras el control inicial, las tasas de reca3da son elevadas en los pacientes que abandonan el tratamiento; por tanto, el tratamiento de mantenimiento est3 probablemente justificado. Algunos autores recomiendan el empleo de dosis m3s bajas de antipsic3ticos durante el mantenimiento para reducir los efectos adversos, aunque esto puede aumentar el riesgo de reca3da. La decisi3n de retirar por completo el antipsic3tico en un paciente estabilizado es dif3cil y depende del n3mero de episodios psic3ticos previos. En algunos casos el tratamiento de mantenimiento puede ser indefinido.

La eficacia de los f3rmacos antipsic3ticos se eval3a mediante la determinaci3n de la sintomatolog3a psic3tica con la Escala de S3ntomas Positivos y Negativos (PANSS). Consta de 30 3tems que eval3an el s3ndrome esquizofr3nico desde una doble perspectiva: dimensional, que eval3a la gravedad del s3ndrome positivo, del negativo, y de la psicopatolog3a general del trastorno esquizofr3nico; y categor3al que lo que hace es clasificar el trastorno esquizofr3nico en positivo, negativo o mixto.

En muchos estudios utilizan la escala de Impresi3n Cl3nica Global (CGI). Es una escala descriptiva que proporciona informaci3n sobre la gravedad del cuadro y sobre el cambio experimentado por el paciente con respecto al estado basal. Requiere que el m3dico tenga experiencia cl3nica en el s3ntoma que se eval3a. La escala de gravedad (CGI-S) tiene siete categor3as de gravedad, desde "Sin enfermedad" hasta "Extremadamente grave". El concepto de mejor3a se refiere a la distancia cl3nica que existe entre el estado actual del paciente y el

estado anterior al comienzo del tratamiento. La escala de mejoría CGI (CGI-I) se puede completar solamente durante o despu3s del tratamiento y tiene siete categorías desde “Mucho peor” a “Mucho mejor”.

#### 4.2 Ensayos clínicos disponibles para la indicaci3n clínicamente evaluada

Se efectu3 una b3squeda bibliogr3fica en Pubmed con fecha 12 de mayo de 2009 con el criterio *quetiapine extended release*, aplicando los l3mites “Humans”, “Randomized Controlled Trial”, “Languages: english y spanish” obteni3ndose 2 resultados <sup>(4,5)</sup>. La b3squeda se ha ampliado con la inclusi3n de un ensayo clínicamente no publicado, pero citado en ficha t3cnica del medicamento: <sup>(6)</sup>

1. Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Kahn RS, Schulz SC, Palazov VD, Reyes EB, Brecher M, Svensson O, Andersson HM, Meulien D; Study 132 Investigators. *J Clin Psychiatry*. 2007 Jun; 68(6): 832-42.
2. Evaluation of the feasibility of switching from immediate release quetiapine to extended release quetiapine fumarate in stable outpatients with schizophrenia. M3ller HJ, Johnson S, Mateva T, Brecher M, Svensson O, Miller F, Meulien D; Study 146 Investigators. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008 Mar; 23(2):95-105
3. Peukens J, Trivedi J, Malyarov S, Brecher M, Svensson O, Miller F, et al. Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomised, placebo-controlled trial in clinically stable patients. *Psychiatry* 2007; 4:34-50.

Se ha decidido excluir de la evaluaci3n un ensayo en que se evalu3 el cambio de cualquier otro antipsic3tico a QLP <sup>(7)</sup> y que se obtuvo de la informaci3n entregada por el laboratorio para la evaluaci3n de la QLP.

Switching from other antipsychotics to once-daily extended release quetiapine fumarate in patients with schizophrenia. Ganesan S, Agambaram V, Randeree F, Eggens I, Huizar K, Meulien D; Study 147 Investigators. *Curr Med Res* 2008; 24:21-32.

Se trata de un estudio abierto, sin comparador activo, en que la variable principal fue la Impresi3n Clínicamente Global de mejoría (CGI-I o beneficio clínicamente: CGI-CB) y no la determinaci3n de la sintomatología psic3tica mediante la PANSS.

## 4.2.a Resultados de los ensayos clínicos

### ENSAYO CLÍNICOS COMPARATIVOS FRENTE A PLACEBO

#### Fase de Reagudización:

**Tabla 1: Referencia:** Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Kahn RS, Schulz SC, Palazov VD, Reyes EB, Brecher M, Svensson O, Andersson HM, Meulien D; Study 132 Investigators. *J Clin Psychiatry*. 2007 Jun;68(6):832-42.

**Diseño:** EC multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego y controlado frente a placebo.

**Objetivo:** Se evalúa la eficacia y tolerabilidad de QLP en pacientes con episodio agudo de esquizofrenia, comparado con placebo.

**Tratamientos:** QLP 400mg/día, QLP 600mg/día, QLP 800mg/día, QLI 400mg/día (200mg/12h) y placebo

**Duración del estudio:** 6 semanas

**Criterios de inclusión:** edad 18-65 años con diagnóstico de esquizofrenia aguda DSM-IV: catatónica, desorganizada, paranoide o indiferenciada. Diagnóstico confirmado con la entrevista al paciente con una puntuación total  $\geq 70$  en la escala PANSS; escala CGI-S  $\geq 4$  y en opinión del investigador un empeoramiento en las 3 semanas previas y PANSS  $\geq 4$  para al menos 1 de los siguientes ítems: desilusión, desorganización conceptual, comportamiento alucinatorio o manía/persecución.

**Criterios exclusión:** pacientes con diagnóstico DSM-IV de otra condición que no fuese esquizofrenia, diagnóstico DSM-IV de abuso o dependencia de sustancias, hospitalización para el tratamiento de la esquizofrenia durante más de un mes inmediatamente antes del inicio del estudio, administración de un antipsicótico depot, otras enfermedades relevantes (fallo renal, hepático, enfermedad coronaria); diabetes mellitas e intolerancia conocida a la quetiapina. Pacientes con falta de respuesta conocida a: adecuadas dosis de 2 o más antipsicóticos administrados en al menos 4 semanas; a un tratamiento previo de quetiapina, pacientes que requieren clozapina para contrarlar los síntomas y pacientes tratados con clozapina en el mes anterior a la randomización

**Variable principal:** cambio en la puntuación total de la escala PANSS tras 6 semanas de tratamiento respecto a la puntuación al inicio del estudio.

**Número de pacientes:** Se aleatorizaron 588 pacientes. ITT n=573. Terminaron el estudio 446 pacientes.

**Tipo de análisis:** análisis por intención de tratar (al menos una determinación de las variables de eficacia tras inicio de la fase doble ciego).

Variable principal	PLA (N=115)	QXR400 (N=111)	QXR600 (N=111)	QXR800 (N=117)	QIR400 (N=119)
PANSS total					
Cambio (mínimos cuadrados) respecto a la basal	-18.8	-24.8 ( $p=0.03$ )*	-30.9 ( $p<0.001$ )*	-31.3 ( $p<0.001$ )*	-26.6 ( $p=0.004$ )*
Variable secundaria (%)	PLA (N=118)	QXR400 (N=113)	QXR600 (N=113)	QXR800 (N=121)	QIR400 (N=123)
Cambio en la puntuación de la subescala positiva PANSS a las 6 semanas	-5.9	-7.7	-10.1	-9.5	-8.9
Cambio en la puntuación de la subescala negativa PANSS a las 6 semanas	-4.2	-5.5	-6.3	-7.3	-5.6
Cambio en la puntuación de la subescala general psicopatológica PANSS a las 6 semanas	-8.8	-11.7	-14.6	-14.4	-12.2
Cambio en la puntuación de la subescala de agresión y hostilidad PANSS a las 6 semanas	-1.8	-3.0	-4.1	-3.8	-3.2
Cambio en la puntuación de la subescala de depresión PANSS a las 6 semanas	-2.6	-2.8	-3.5	-3.3	-3.2
% de respuesta PANSS	30.4	44.1	60.4	56.4	52.9
% de respuesta CGI-I	60	73.9	79.3	76.9	75.6
Cambio en la puntuación CGI-S	-1.0	-1.3	-1.5	-1.6	-1.3

N= número pacientes; IC= Intervalo de Confianza; RAR=Reducción Absoluta del Riesgo; NNT= Número Necesario a Tratar  
PANSS= Escala de síntomas positivos y negativos en; CGI-I= Escala de impresión clínica global de mejoría; CGI-S= Escala de impresión clínica global de gravedad. QLI: quetiapina liberación inmediata, QLP= quetiapina liberación prolongada; PLA = Placebo;

\*frente a placebo

Respuesta PANSS = %pacientes con reducción total de la puntuación PANSS  $\geq 30\%$ . Respuesta CGI-I = % pacientes con puntuación GI-I  $\leq 3$

**Fase de Mantenimiento:**

<b>Tabla 2: Referencia:</b>					
<i>Peukens J, Trivedi J, Malyarov S, Brecher M, Svensson O, Miller F, et al. Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomised, placebo-controlled trial in clinically stable patients. Psychiatry 2007; 4:34-50<sup>(6)</sup></i>					
<b>Diseño:</b> EC multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego y controlado frente a placebo.					
<b>Objetivo:</b> Valorar la prevención de recaídas en pacientes ambulatorios clínicamente estables con diagnóstico de esquizofrenia comparado con placebo.					
<b>Tratamientos:</b> 327 pacientes fueron tratados de forma abierta con QLP 300mg/día el día 1, 600mg/día el día 2 y después 400-800mg/día durante una fase de estabilización de 16 semanas. Los pacientes que permanecieron estables (197) iniciaron una fase de aleatorización doble ciego recibiendo: QLP (400-800mg/día en pauta flexible) (n=94) o placebo (n=103)					
<b>Duración del estudio:</b> 1 año					
<b>Criterios de inclusión:</b> Pacientes ambulatorios, clínicamente estables con diagnóstico de esquizofrenia (puntuación ICG-G ≤ 4 y una puntuación total de PANSS ≤ 60 en el inicio y fin de la fase de estabilización, en ausencia de 10 puntos durante la misma)					
<b>Variable principal:</b> Tiempo de recaída desde la aleatorización definida como: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Una hospitalización por empeoramiento de la enfermedad</li> <li>- Aumento de la puntuación total ≥ 30% a la basal</li> <li>- ICG-G ≥ 6</li> <li>- Necesidad de un antipsicótico adicional</li> </ul>					
<b>Número de pacientes:</b> QLP (n=94), PLA (n=103). 2 pacientes uno de cada grupo abandonaron el tratamiento por efectos adversos					
<b>Tipo de análisis:</b> ITT. Análisis inicial; tras 45 recaídas, análisis intermedio tras 60 y análisis final tras 90 recaídas					
<b>Análisis inicial (45 recaídas)</b>					
Variable principal		PLA (N ITT=87)	QLP (N ITT=84)	HR (95%CI)	Valor p
Tiempo hasta la recaída desde la aleatorización	Número de recaídas (%)*	36(41.4)	9(10.7)	0.16 (0.08-0.34)	<0.0001
<b>Análisis final (prematureo)</b>					
Variable principal		PLA (N ITT=87)	QLP (N ITT=84)	HR (95%CI)	Valor p
Tiempo hasta la recaída desde la aleatorización	Número de recaídas (%)*	50(48.5)	11(11.7)	0.13 (0.07-0.26)	<0.0001
Variables secundarias		PLA (N=103)	QLP (N ITT=947)	DIF/OR (95%CI)	Valor p
Riesgo de recaídas a las 6 semanas	Proporción de pacientes (95%CI)	68.2 (59.2, 77.2)	14.3 (7.2, 21.3)	Dif: -54 (-65.4, -42.5)	p<0.001
PANSS total	Media mínimos cuadrados (95%CI)	48.86 (0.51)	47.15(0.40)	Dif: -1.71 (-2.84, -0.58)	0.0033
PANSS positivos	Media mínimos cuadrados (95%CI)	9.95(0.20)	9.48(0.16)	Dif: -0.47 (-0.93, 0.00)	0.0483
PANSS negativos	Media mínimos cuadrados (95%CI)	14.42 (0.25)	13.89 (0.21)	Dif: -0.53 (-1.01, -0.05)	0.0296
PANSS psicopatología general	Media mínimos cuadrados (95%CI)	24.52(0.31)	23.69(0.23)	Dif: -0.83 (-1.55, -0.12)	0.0224
CGI-S	Pacientes con CGIS ≤4 (%)	84(84.0)	87(93.5)	OR=2.76 (1.03, 7.40)	0.0375
CGI-I	Puntuación media en la última visita (%)	4.5 (4.2, 4.8)	3.7 (3.4, 4.0)	-0.83 (-1.24, -0.42)	<0.0001
N= número pacientes; IC= Intervalo de Confianza; RAR=Reducción Absoluta del Riesgo; NNT= Número Necesario a Tratar, HR= hazard ratio, DIF: diferencia estimada, OR: Odds Ratio					
PANSS= Escala de síntomas positivos y negativos en; CGI-I= Escala de impresión clínica global de mejoría, ICG-S= Escala de impresión clínica global – gravedad de la enfermedad					
QLP= quetiapina liberación prolongada; PLA = Placebo					
*Debido al bajo porcentaje de recaídas con QLP no es posible determinar un tiempo real hasta recaída. Los datos de número de recaídas se muestran como información. El valor de p sí que hace referencia el tiempo hasta recaída.					
<b>El tiempo durante el cual el 90% de los pacientes permanecían libres de recaídas fue de 2,9 meses para QLP y 0,7 meses para placebo</b>					

## ENSAYO CLÍNICOS COMPARATIVOS FRENTE A TRATAMIENTO ACTIVO

### Estudio de Cambio de Tratamiento

<b>Tabla 3: Referencia:</b> <i>Evaluation of the feasibility of switching from immediate release quetiapine to extended release quetiapine fumarate in stable outpatients with schizophrenia. Möller HJ, Johnson S, Mateva T, Brecher M, Svensson O, Miller F, Meulien D; Study 146 Investigators. Int Clin Psychopharmacol. 2008 Mar; 23(2):95-105<sup>6)</sup></i>				
<b>Diseño:</b> EC multicéntrico, aleatorizado, doble-cego y controlado frente a placebo.				
<b>Pacientes:</b> 562 pacientes en 1ª fase; 497 pacientes (QLP= 331 y QLI =166). ITT (n=496; QLP=330 y QLI=166) y PP (n=393; QLP=263, QLI=130)				
<b>Objetivo:</b> Se evalúa la no inferioridad de QLP frente a QLI y la tolerabilidad del cambio de formulación				
<b>Tratamientos:</b> 1ª fase para confirmar estabilidad con QLI= 400, 600 o 800mg/día (dividida en 2 tomas al día) según la dosis previa al reclutamiento. 2ª fase o fase de aleatorización 2:1 a recibir durante 6 semanas QLP (PLA por la mañana y dosis activa por la noche) o QLI (2 veces al día) la misma dosis total que en la 1ª fase				
<b>Duración del estudio:</b> 1ª fase de 4 semanas para determinar los pacientes clínicamente estables y aleatorización y seguimiento durante 6 semanas (42 días)				
<b>Criterios de inclusión:</b> pacientes ambulatorios; edad 18-65 años con diagnóstico de esquizofrenia según criterios DSM-IV: clínicamente estables (ICG-G≤3) en tratamiento con una dosis estable de QLI (entre 300 y 800mg/día) durante las 4 semanas previas al estudio. Durante las primeras cuatro semanas los pacientes debían permanecer clínicamente estables (mantener la dosis de 400, 600, 800mg/día y mantener la puntuación (ICG-G≤3)				
<b>Variable principal:</b> Porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento por falta de eficacia y/o un aumento ≥ 20 % en la puntuación total del PANSS en cualquier visita.				
<b>Variables secundarias:</b> Porcentaje de interrupción por acontecimientos adversos o falta de eficacia, PANSS total, sub-escalas positiva, negativa y de psicopatología general de la PANSS, ICG-G, ICG-M.				
<b>Tipo de análisis:</b> Como es un estudio de no inferioridad → PP. Intentan demostrar superioridad con ITT				
	Población ITTM		Población PP	
Variable principal *	QLP (N=330)	QLI (N=166)	QLP (N=263)	QLI (N=130)
Pacientes que interrumpieron el tratamiento por falta de eficacia y/o un aumento ≥ 20 % en la puntuación total del PANSS en cualquier visita. (%)	30 (9.1 %)	12 (7.2)%	14 (5.3%)	8 (6.2%)
Abandonos debidos falta de eficacia (%)	7 (2.1 %)	1 (0.6 %)	2 (0.8 %)	0
Abandonos debidos a acontecimientos adversos (%)	28 (8.5 %)	11 (6.6 %)	13 (4.9 %)	8 (6.2%)
Diferencia estimada QLP- QLI (%)	1.86		-0.83	
IC 95% <sup>a</sup> (p)	-3.78, 6.57 (p=0.0431)		-6.75, 3.71 (p=0.0017)	
Variable secundaria (día 42)	QLP (N=330)	QLI (N=166)	QLP (N=263)	QLI (N=130)
Abandonos debidos a acontecimientos adversos o falta de eficacia (%)	11 (3,3%)	3 (1,8%)	3 (1,1%)	1 (0,8%)
PANSS total	-3,7	-4,2	-4,8	-4,3
Cambio (mínimos cuadrados) respecto a la basal (IC95%)	(-5,2, -2,3)	(-6,0, -2,5)	(-6,2, -3,3)	(-6,0, -2,6)
PANSS- positivos	-0,8	-0,9	-1,1	-0,9
Cambio (mínimos cuadrados) respecto a la basal (IC95%)	(-1,2, -0,4)	(-1,4, -0,4)	(-1,5, -0,7)	(-1,4, -0,4)
PANSS- negativos	-1,1	-1,3	-1,2	-1,3 (-1,8, -0,8)
Cambio (mínimos cuadrados) respecto a la basal (IC95%)	(-1,5, -0,6)	(-1,8, -0,8)	(-1,7, -0,8)	
PANSS- psicopatología general	-1,9	-2,0	-2,4 (-3,2, -1,6)	-2,0 (-3,0- -1,1)
Cambio (mínimos cuadrados) respecto a la basal (IC95%)	(-2,7, -1,1)	(-3,0,-1,1)		
CG I- I (% pacientes sin cambio o mejoría) (IC95%)	92,7 (89,4, 95,1)	93,4 (88,5, 96,3)	95,1 (91,7, 97,1)	92,3 (86,4, 95,8)
CGI- S (cambio medio basal )(desviación estándar)	0,0 (0,6)	-0,1 (0,6)	-0,1 (0,5)	-0,1 (0,6)
N= número pacientes, ITTM= con intención de tratar modificada (pacientes que al menos han recibido una dosis del tratamiento tienen un valor de PANSS basal y uno posterior o un abandono por falta de eficacia, PP= por protocolo. PANSS= Escala de síntomas positivos y negativos en; CGI-I= Escala de impresión clínica global de mejoría; CGI-S= Escala de impresión clínica global de gravedad QLP= Quetiapina Liberación prolongada, QLI= Quetiapina liberación inmediata, PLA= placebo Δ (margen de inferioridad)= 6% (la diferencia entre los dos grupos de tratamiento en la variable principal se espera <6% con un 80% de poder) <sup>a</sup> Cambio de tratamiento QLI q QLP satisfactorio si el límite superior del intervalo ≤ 6 (límite de no inferioridad)				

#### 4.2.b Evaluaci3n de la validez y de la utilidad pr3ctica de los resultados

La eficacia de QLP para la indicaci3n de esquizofrenia se ha establecido en tres ensayos doble ciego, dos de ellos frente a placebo y uno frente a QLI.

El primer estudio incluy3 588 pacientes y compar3 QLP 400, 600 y 800 y QLI 400mg frente a placebo durante 6 semanas de tratamiento en la fase de reagudizaci3n de la esquizofrenia. La variable principal del estudio fue el cambio en la puntuaci3n total de la escala PANSS tras 6 semanas de tratamiento respecto a la puntuaci3n al inicio del estudio. Los resultados obtenidos para todas las ramas de tratamiento activo frente a placebo en la comparaci3n de la media de m3nimos cuadrados fueron estad3sticamente significativos para todas las dosis de QLP. Las diferencias observadas fueron de -24.8, -30.9 y -31.3 para QLP 400, 600 y 800mg y -26.6 para QLI 400 mg frente a -18.8 del placebo.

En el segundo estudio se valor3 la eficacia de QLP en la prevenci3n de reca3das en pacientes cl3nicamente estables comparado con placebo. Iniciaron el estudio 327 pacientes, aunque 3nicamente 197 fueron aleatorizados a recibir QLP 400-800mg en pauta flexible o placebo. La variable principal del estudio fue el tiempo hasta la reca3da. Aunque estaban previstos tres an3lisis (tras las reca3das 45, 60 y 90), s3lo se realizaron dos; un an3lisis inicial tras 45 reca3das y el an3lisis final al terminar de forma prematura el estudio debido a las diferencias halladas entre ambos brazos de tratamiento. El n3mero de reca3das en el primer an3lisis fue de 36(41.4%) para placebo y 9(10.7%) para QLP; HR: 0.16, (0.08-0.34),  $p < 0.0001$ . La duraci3n del estudio fue de 120-270 d3as y no de un a3o seg3n preve3a el dise3o inicial del ensayo.

El 3nico ensayo comparativo frente a tratamiento activo que se ha realizado ha sido frente a QLI. Se trata de un estudio de no-inferioridad en pacientes con esquizofrenia, de 6 semanas de duraci3n que incluy3 497 pacientes, en el que QLP demostr3 la no-inferioridad frente a QLI. La variable principal del estudio fue el porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento por falta de eficacia y/o un aumento  $\geq 20$  % en la puntuaci3n total del PANSS en cualquier visita con resultados de QLP 5.3 % vs 6.2% QLI. Los autores de ese estudio, intentaron inferir la superioridad de QLP pero no alcanzaron la significaci3n estad3stica.

Ninguno de los ensayos cl3nicos ha incluido la valoraci3n de la adherencia, ni relaci3n entre la posolog3a 3nica diaria y la mejora de la eficacia cl3nica. Tampoco se han incluido la valoraci3n de preferencia por parte del paciente o mejora en la calidad de vida.

## 5.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

### 5.1 Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Las reacciones adversas a medicamentos más frecuentemente notificadas que se recogen en ficha técnica son: somnolencia (es habitual durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada), cefalea, vértigo, sequedad de boca, elevación de los niveles séricos de triglicéridos y del colesterol total (predominantemente el LDL) y síntomas de retirada.

Al igual que con otros antipsicóticos se ha asociado a un aumento de peso, síncope, síndrome neuroléptico maligno, leucopenia, neutropenia y edema periférico.

Como con otros antipsicóticos, con QLP también se han notificado efectos adversos de clase como el síndrome de QT largo, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada, paro cardíaco y *torsades de pointes*.

También se ha observado un aumento de la intolerancia a la glucosa que puede originar hiperglucemia y diabetes. En casos muy raros se han notificado exacerbaciones de la diabetes preexistentes, casos de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

### 5.2 Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos

#### **Estudios a corto plazo (6 semanas).**

Los datos de seguridad de QLP en el contexto de reagudización de la esquizofrenia se describen a partir del estudio de Kahn y cols, 2007<sup>(4)</sup>.

**Tabla 4: Referencia:** *Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Kahn RS, Schulz SC, Palazov VD, Reyes EB, Brecher M, Svensson O, Andersson HM, Meulien D; Study 132 Investigators. J Clin Psychiatry. 2007 Jun;68(6):832-42.<sup>(4)</sup>*  
**Perfil de seguridad (población de seguridad)**

Categoría	Número de Pacientes (%)				
	PLA (n=118)	QLP 400mg (n=133)	QLP 600mg (n=113)	QLP 800mg (n=121)	QLI 400mg N=123
EA	50(42.2)	51(45.1)	62(54.9)	56(46.3)	66(53.7)
EA relacionados con el fármaco	15(12.7)	23(10.4)	34(30.1)	27(22.3)	27(22.0)
EA graves	2(1.7)	2(1.8)	3(2.7)	1(0.8)	6(4.9)
EA que llevaron a la discontinuación	3(2.5)	6(5.3)	3(2.7)	3(2.5)	6(4.9)

EA= Efectos adversos; n= número pacientes; PLA = Placebo; QLP= Quetiapina liberación prolongada; QLI= Quetiapina Liberación Inmediata

**Tabla 5: Referencia:** Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Kahn RS, Schulz SC, Palazov VD, Reyes EB, Brecher M, Svensson O, Andersson HM, Meulien D; Study 132 Investigators. *J Clin Psychiatry*. 2007 Jun;68(6):832-42<sup>(4)</sup>  
**Acontecimientos adversos con una incidencia mayor a 5% en ensayos clínicos controlados con placebo de QLP ( población de seguridad ); Estudios de registro**

Efectos adversos (%) MedRA	Número de Pacientes (%)				
	PLA (n=118)	QLP 400mg (n=133)	QLP 600mg (n=113)	QLP 800mg (n=121)	QLI 400mg N=123
Insomnio	23(19.5)	13(11.5)	7(6.2)	9(7.4)	13(10.6)
Somnolencia	2(1.7)	8(7.1)	10(8.8)	14(11.6)	9(7.3)
Mareo	1(0.8)	6(5.3)	10(8.8)	8(6.6)	7(5.7)
Cefalea	8(6.8)	6(5.3)	4(3.5)	4(3.3)	2(1.6)
Desordenes del sueño	11(9.3)	4(3.5)	6(5.3)	4(3.3)	6(4.9)
Estreñimiento	5(4.2)	2(1.8)	6(5.3)	5(4.1)	1(0.8)

n = número pacientes; PLA = Placebo; QLP= Quetiapina liberación prolongada; QLI= Quetiapina Liberación Inmediata  
MedRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities: terminología médica clínicamente validada usada por las agencias reguladoras y la industria farmacéutica . Además incluye la clasificación de los EA aprobada en la Conferencia de Armonización de los requerimientos técnicos para el registro farmacéutico de Uso Humano

La incidencia de EA potenciales relacionados con efectos extrapiramidales fueron: 5.1%, 2.7%, 8.0%, 4.1% y 4.9%, PLA, QLP 400mg, QLP 600mg, QLP 800mg y QLI 400mg respectivamente. (Términos MedRA: temblor, acatisia, rigidez muscular, discinesia, hipocinesia, parkinsonismo, alteraciones extrapiramidales y agitación)

Hubo cambios en los datos analíticos y en los signos vitales (tabla 6). Para poder observar la relevancia de estos efectos el estudio debería ser al menos de un año de duración.

Durante el estudio 3 pacientes presentaron hipotensión ortostática (1 paciente en el grupo QLP 800mg y 2 en el de QLI).

### **Seguridad a largo plazo:**

Los datos de seguridad a largo plazo fueron obtenidos del estudio de Peukens J. y cols, 2007<sup>(6)</sup> de mantenimiento en pacientes con esquizofrenia clínicamente estables.

Durante el periodo de tratamiento aleatorizado, la dosis media de QLP 669mg/día y la dosis más frecuentemente utilizada va de 600 a 800mg/día. Aunque el estudio tenía una duración prevista de un año se finalizó de forma prematura a las 45 recaídas; el periodo de tratamiento fue entre de 120 a 270 días (no consta la duración media del estudio).

No se detectó ningún nuevo hallazgo de seguridad tras la exposición a QLP a largo plazo respecto al perfil ya conocido de Quetiapina.

La aparición de acontecimientos adversos fue en general más baja que en los estudios con pacientes en la fase aguda de la esquizofrenia. Los acontecimientos adversos más frecuentes descritos en más del 5% de los pacientes durante la fase abierta de estabilización fueron insomnio y cefalea. Tras la aleatorización el insomnio fue más frecuente en el grupo placebo (17.8% vs 8.5% del grupo de QLP) y cefalea en el grupo QLP (7.4% vs 4.9% para el grupo placebo).

La incidencia de SEP (s3ntomas extrapiramidales) en el grupo de QLP fue baja y comparable con placebo (1,1% vs 1,0% respectivamente). Y adem3s no se observ3 un aumento de los SEP ni acatisia respecto al basal. No se observaron hallazgos inesperados en relaci3n con las pruebas de laboratorio (incluyendo niveles de glucosa, neutropenia, y perfil de l3pidos). Se observ3 un ligero aumento en el peso medio respecto al basal (0,4kg) en el grupo de QLP comparado con placebo (reducci3n media de 0,75kg)

Adem3s se registraron 5 pacientes (5,4%) con un aumento del peso > 7% en los tratados con QLP y un paciente (1,0%) en el grupo placebo.

**Tabla 6: Referencia:** Peukens J, Trivedi J, Malyarov S, Brecher M, Svensson O, Miller F, et al. Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomised, placebo-controlled trial in clinically stable patients. *Psychiatry* 2007; 4:34-50. **Perfil de seguridad (poblaci3n de seguridad)**

Categor3a	N3mero de Pacientes (%)	
	PLA (n=103)	QLP (n=94)
EA	42 (40.8)	30(31.9)
EA graves	2(1.9); (1muerte)	0
EA relacionados con el f3rmaco	22(21.4)	17(18.1)
EA que llevaron a la discontinuaci3n	1(1.0)	1 (1.1)
<b>Total de EA</b>		
	88	62
EA serios	2	0
EA relacionados con el f3rmaco	40	25
EA= Efectos adversos; n= n3mero pacientes; PLA = Placebo; QLP= Quetiapina liberaci3n prolongada; QLI= Quetiapina Liberaci3n Inmediata		

**Tabla 7: Referencia:** Peukens J, Trivedi J, Malyarov S, Brecher M, Svensson O, Miller F, et al. Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomised, placebo-controlled trial in clinically stable patients. *Psychiatry* 2007; 4:34-50.

**Acontecimientos adversos con una incidencia mayor a 5% en ensayos cl3nicos controlados con placebo de QLP ( poblaci3n de seguridad ): Estudios de registro**

Efectos adversos (%) MedRA	N3mero de Pacientes (%)	
	PLA (n=103)	QLP (n=94)
Insomnio	18(17.5)	8(8.5)
Cefalea	5(4.9)	7(7.4)
n = n3mero pacientes; PLA = Placebo; QLP= Quetiapina liberaci3n prolongada; QLI= Quetiapina Liberaci3n Inmediata		

### **Cambio de Tratamiento:**

El estudio M3ller HJ y cols, 2008<sup>(5)</sup> permiti3 analizar los datos de seguridad y tolerabilidad del cambio de formulaci3n QLI a una dosis diaria total igual de QLP en 331 pacientes cl3nicamente estables durante 42 semanas de tratamiento. Los 166 pacientes que permanecieron en tratamiento con QLI fueron utilizados como grupo comparaci3n.

El tipo, la distribuci3n y gravedad de los acontecimientos adversos en aquellos pacientes que fueron cambiados a QLP fueron similares a los tratados con QLI.

La incidencia de acontecimientos adversos fue de 17,2% para QLP y 15,7% para QLI siendo los m3s frecuentes cefalea, sequedad de boca, somnolencia, fatiga, mareos e insomnio. Los

acontecimientos adversos asociados con SEP fueron poco frecuentes en ambos grupos de tratamiento (3,3% para QLP y 2,4 % para QLI).

**Tabla 8: Referencia:** *Evaluation of the feasibility of switching from immediate release quetiapine to extended release quetiapine fumarate in stable outpatients with schizophrenia. Möller HJ, Johnson S, Mateva T, Brecher M, Svensson O, Miller F, Meulien D; Study 146 Investigators. Int Clin Psychopharmacol. 2008 Mar;23(2):95-105*

**Acontecimientos adversos en relación al tratamiento ocurridos en 2 o más pacientes en cualquiera de los grupos ( población de seguridad )**

Efectos adversos MedRA	Número de Pacientes (%)	
	QLP (n=331)	QLI (n=166)
Boca seca	14(4.2)	2(1.2)
Somnolencia	13(3.9)	4(2.4)
Fatiga	7(2.1)	3(1.8)
Sedación	6(1.8)	6(3.6)
Estreñimiento	4(1.2)	3(1.8)
Temblor	3(0.9)	1(0.6)
Disminución de peso	3(0.9)	0
Disminución de apetito	2(0.6)	0
Mareos	2(0.6)	3(1.8)
Disgeusia	2(0.6)	0
Cefalea	2(0.6)	1(0.6)
Aumento del apetito	2(0.6)	0
Rigidez muscular	2(0.6)	0
Alteraciones psicóticas	2(0.6)	0
Taquicardia	2(0.6)	1(0.6)
Alteraciones extrapiramidales	0	2(1.2)
Insomnio	0	2(1.2)

n = número pacientes QLP= Quetiapina liberación prolongada; QLI= Quetiapina liberación inmediata

### 5.3 Advertencias y Precauciones de empleo en casos especiales

#### Cardiovascular:

Se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la hipotensión. 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.

#### Discinesia tardía:

Si aparecen signos y sntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducci3n de la dosis o la interrupci3n del tratamiento.

#### **Sndrome neuroléptico maligno:**

El sndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento con antipsic3ticos, incluyendo quetiapina. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad auton3mica y aumento de creatininfosfoquinasa. Se debe interrumpir el tratamiento y proporcionar el tratamiento médico apropiado.

#### **Neutropenia grave:**

En los ensayos clínicos se ha notificado de forma poco frecuente neutropenia grave (recuento de neutr3filos  $< 0,5 \times 10^9/L$ ). La mayoría de los casos de neutropenia grave han tenido lugar en los dos primeros meses tras el comienzo del tratamiento. No hubo una relaci3n evidente con la dosis. Durante la experiencia de post-comercializaci3n, tras la suspensi3n del tratamiento, se ha observado la resoluci3n de la leucopenia y/o neutropenia. Los posibles factores de riesgo para la neutropenia incluyen un recuento bajo preexistente de gl3bulos blancos y antecedentes de neutropenia inducida por medicamentos. Se debe interrumpir la administraci3n en pacientes con un recuento de neutr3filos  $< 1,0 \times 10^9/L$ . Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparici3n de signos y sntomas de infecci3n y realizar un seguimiento de los recuentos de neutr3filos hasta que superen  $1,5 \times 10^9/L$ .

#### **Hiperglucemia:**

Se ha notificado hiperglucemia o exacerbaci3n de la diabetes preexistente durante el tratamiento con quetiapina. Se aconseja una monitorizaci3n clínicamente apropiada en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus.

#### **Prolongaci3n del QT:**

En los ensayos clínicos y cuando se utiliza de acuerdo con la informaci3n incluida en la Ficha Técnica, no se asoci3 a un aumento persistente en los intervalos absolutos de QT. Sin embargo, en el caso de sobredosificaci3n se observ3 prolongaci3n del QT.

Como con otros antipsic3ticos, se debe tener precauci3n cuando se prescriba a pacientes con enfermedad cardiovascular o con antecedentes familiares de prolongaci3n del QT. Tambi3n cuando se prescriba con medicamentos que aumentan el intervalo QTc y con neurolépticos; especialmente en ancianos, en pacientes con sndrome congénito de QT largo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia

#### **Retirada:**

Tras la suspensi3n brusca del tratamiento con antipsic3ticos, incluida quetiapina, se han descrito sntomas de retirada agudos tales como náuseas, v3mitos e insomnio. Se aconseja una retirada gradual del tratamiento.

#### **Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:**

No est1 aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

Con algunos antipsic3ticos at3picos, en ensayos cl3nicos aleatorizados controlados con placebo realizados en poblaci3n de pacientes con demencia, se ha observado un aumento del riesgo de aparici3n de acontecimientos adversos cerebrovasculares de 3 veces. Se desconoce su mecanismo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsic3ticos y/o otros pacientes. Utilizar con precauci3n en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-an1lisis de antipsic3ticos at3picos, se ha notificado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte en comparaci3n con placebo. Sin embargo, en dos estudios con quetiapina versus placebo de 10 semanas de duraci3n en la misma poblaci3n de pacientes (n=710; edad media: 83 a3os; intervalo: 56-99 a3os) la incidencia de mortalidad fue del 5,5% y del 3,2% para la quetiapina y placebo respectivamente. Los pacientes de estos ensayos fallecieron debido a diferentes causas acordes con las expectativas para esta poblaci3n. No se establece una relaci3n causal entre el tratamiento con quetiapina y el fallecimiento de pacientes ancianos con demencia.

#### **Lactosa:**

Los comprimidos de Seroquel Prolong<sup>®</sup> contienen lactosa. Est1 contraindicado en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o de malabsorci3n de glucosa o galactosa.

#### **Embarazo y lactancia:**

No se han establecido todav1a 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. Solamente debe utilizarse en el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales. Tras el empleo durante el embarazo, se observaron s1ntomas de abstinencia neonatal.

#### **Lactancia:**

Se desconoce el grado en el que se excreta en la leche humana. Se aconseja a las mujeres que se encuentran en periodo de lactancia que la eviten durante el tratamiento.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar m1quinas**

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

### **5.4 Contraindicaciones**

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

Est3 contraindicada la administraci3n concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4 como los inhibidores de la proteasa del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona.

## 5.5 Interacciones

Teniendo en cuenta los efectos principales de quetiapina sobre el sistema nervioso central, se debe usar con precauci3n en combinaci3n con alcohol y otros medicamentos de acci3n central.

El CYP3A4 es el enzima que es responsable principalmente del metabolismo de la quetiapina mediado por el citocromo P450.

**Ketoconazol:** En un estudio de interacci3n con voluntarios sanos, la administraci3n 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, est3 contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores del CYP3A4 y tampoco se recomienda tomarla con zumo de pomelo.

**Carbamazepina:** En un estudio de dosis m3ltiple en pacientes para evaluar la farmacocin3tica de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (inductor de enzimas hep3ticos), la co-administraci3n de carbamazepina increment3 significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo, por t3rmino medio, la exposici3n sist3mica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparaci3n a la exposici3n durante la administraci3n de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observ3 un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacci3n, se pueden producir concentraciones plasm3ticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con QLP.

**Fenito3ina:** La co-administraci3n de quetiapina y fenito3ina (otro inductor del enzima microsomal) caus3 un aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en aproximadamente el 450%. En pacientes que est3n siendo tratados con un inductor de enzimas hep3ticos, el tratamiento con QLP se debe iniciar solamente si el m3dico considera que los beneficios del mismo superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hep3ticos. 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). La farmacocin3tica de quetiapina no se alter3 significativamente por la coadministraci3n de los antidepresivos imipramina (un conocido inhibidor del CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor del CYP 3A4 y del CYP 2D6).

La farmacocin3tica de quetiapina no se alter3 significativamente por la coadministraci3n de los antipsic3ticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provoc3 un aumento en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 70%.

La farmacocin3tica de quetiapina no se alter3 tras la co-administraci3n con cimetidina. La del litio tampoco se alter3 al co-administrar quetiapina. Cuando se administraron simult3neamente valproato de sodio y quetiapina la farmacocin3tica las alteraciones farmacocin3ticas no fueron cl3nicamente relevantes.

No se han realizado estudios formales de interacci3n con los medicamentos cardiovasculares m3s frecuentes. Se debe tener precauci3n cuando se emplee concomitantemente con medicamentos que se sabe, causan desequilibrio electrol3tico o aumentan el intervalo QTc.

## 6.- ÁREA ECON3MICA

Actualmente el precio de Seroquel<sup>®</sup> comprimidos de liberaci3n inmediata es muy similar al de Seroquel prolong<sup>®</sup>. El precio de ambos f3rmacos es superior al de otras presentaciones de QLI gen3rica. La entrada en vigor de los precios de referencia para quetiapina obliga a la inclusi3n de Seroquel<sup>®</sup> comprimidos de liberaci3n inmediata. En el caso de Seroquel prolong<sup>®</sup>, seg3n el art3culo 3 del Real Decreto<sup>(9)</sup>1338/206 de 21 de noviembre por el que se desarrollan determinados aspectos de la ley<sup>(8)</sup> de garant3as y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios en el marco del sistema de precios de referencia, la nueva formulaci3n quedar3 excluida del sistema de precios de referencia durante un periodo de 5 a3os.

Por ello, aunque actualmente los precios de Seroquel<sup>®</sup> (QLI) y Seroquel prolong<sup>®</sup> (QLP) sean similares, cabe esperar que con la entrada en vigor de los precios de referencia la diferencia en el precio aumente.

Tabla 9: Precios de referencia Quetiapina				
Coste de tratamiento/d3a y coste de tratamiento/a3o				
Presentaci3n	Quetiapina 25mg 6 comp rec	Quetiapina 100mg 60comp rec	Quetiapina 200 mg 60 comp rec	Quetiapina 300 mg 60 comp rec
Precio de referencia * (PVP+IVA)	3.11	46.83	93.71	140.54
Precio unitario (PVP+IVA)	0,52	0,78	1,56	2,34
DDD	400mg			
Coste (€) / DDD	8,32	3,12	3,12	3,12
Coste (€) tratamiento / a3o	3.036,80	1.140,26	1.140,14	1.140,18
Coste diferencial**	1.896,80	-----	-----	-----

*\*Fuente:* Ordre<sup>9</sup> SCO/3803/2008, de 23 de desembre, per la qual es determinen els nous conjunts de medicaments, els seus preus de refer3ncia, i es revisen els preus de refer3ncia que determinen l'Ordre SCO/3997/2006, de 28 de desembre, i l'Ordre SCO/3867/2007, de 27 de desembre.  
\*\* Se he considerado como precio base 1.140 euros /a3o

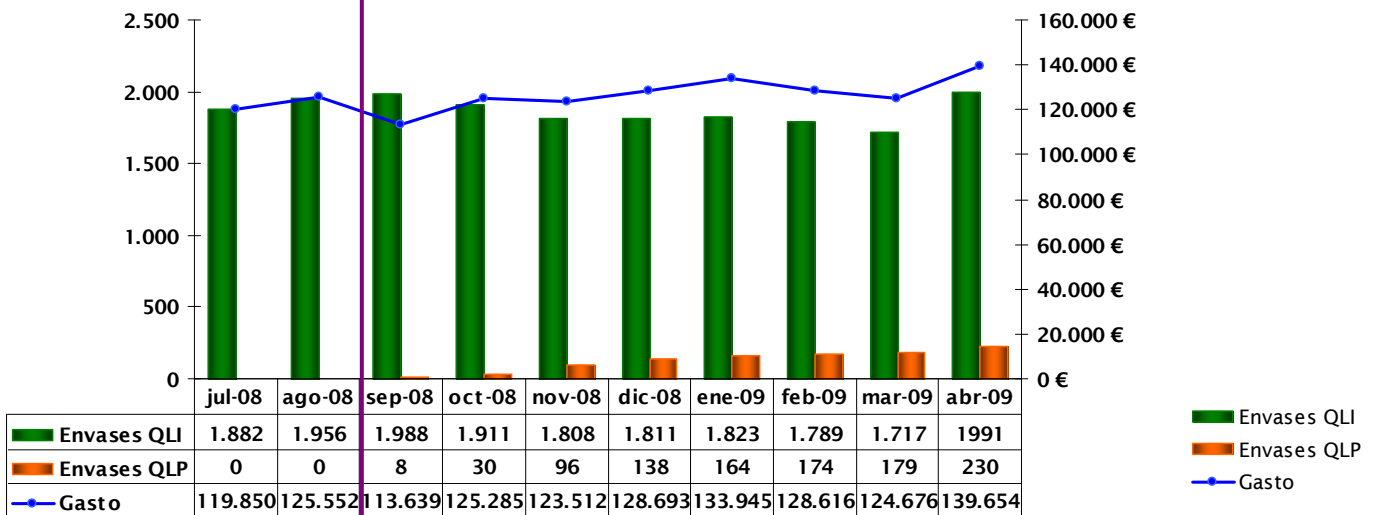
Tabla 10: Precios de Seroquel prolong Coste de tratamiento/d3a y coste de tratamiento/a3o				
Presentaci3n	Seroquel prolong 50mg 60comp	Seroquel prolong 200mg 60comp	Seroquel prolong 300mg 60comp	Seroquel prolong 400mg 60comp
Precio* (PVP+IVA)	91.79	165.06	195.63	226.21
Precio unitario (PVP+IVA)	1,53	2,75	3,26	3,77
DDD	400mg			
Coste (€) / DDD	12,24	5,50	4,35	3,77
Coste (€) tratamiento / a3o	4.467,11	2.008,23	1.586,78	1.376,11
Coste diferencial **	+3.327,11	+868,23	+446,78	+236,11

*\*Fuente:* Ordre<sup>9</sup> SCO/3803/2008, de 23 de desembre, per la qual es determinen els nous conjunts de medicaments, els seus preus de refer3ncia, i es revisen els preus de refer3ncia que determinen l'Ordre SCO/3997/2006, de 28 de desembre, i l'Ordre SCO/3867/2007, de 27 de desembre y GAIA. Gestor de la Prestaci3n Farmac3utica. Cat3logo Corporativo Ib-Salut. (Datos abril 2009)  
\*\* Se he considerado como precio base 1.140 euros /a3o

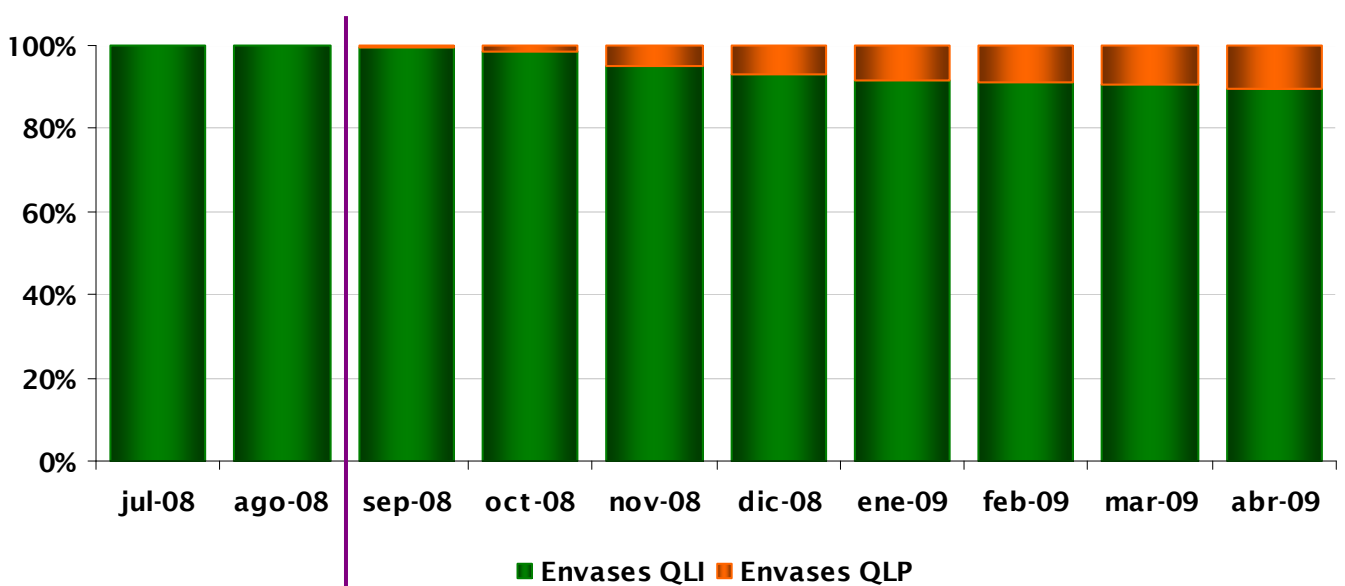
## 6.2 Impacto económico sobre la prescripción

En atención primaria los datos de abril del 2009 muestran que un 10% de las prescripciones de quetiapina son ya QLP. En especializada la fórmula de liberación prolongada actualmente supone casi un 50% de la prescripción. Cuantitativamente el impacto de la prescripción recae en Atención Primaria, por lo que si se llega en primaria al % de QLP de especializada el aumento del gasto será mucho más visible.

Consumo julio 2008-abril 2009- Atención Primaria

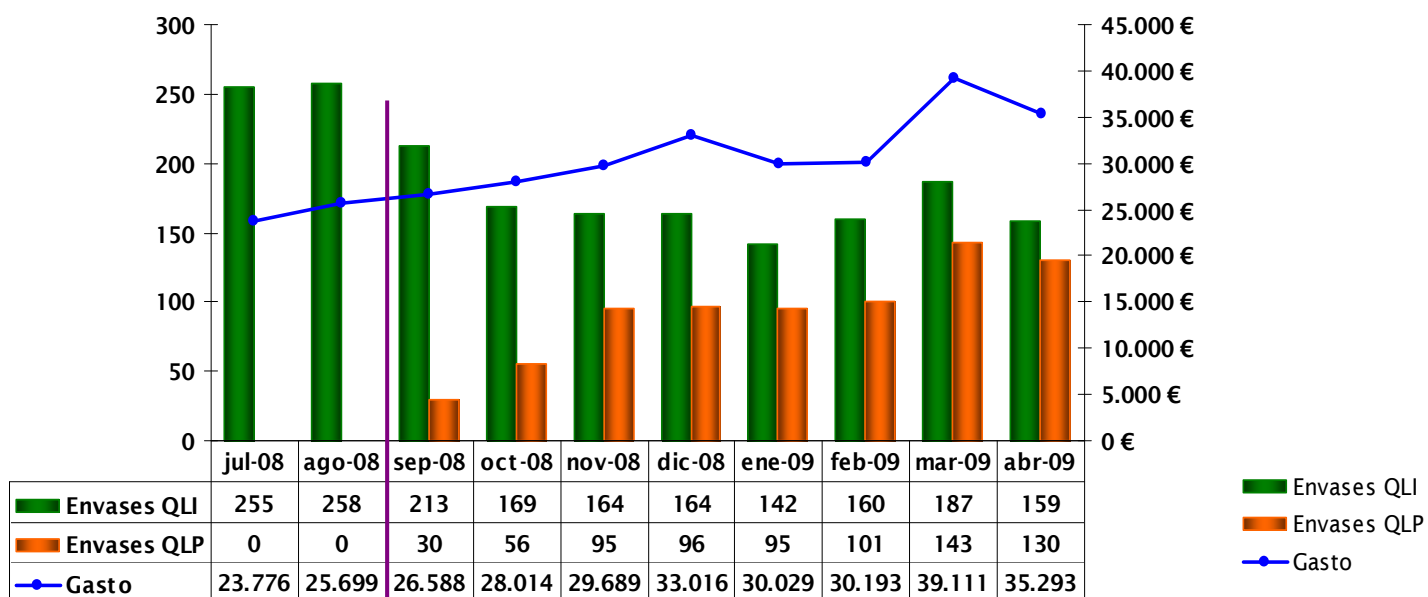


Fecha de comercialización

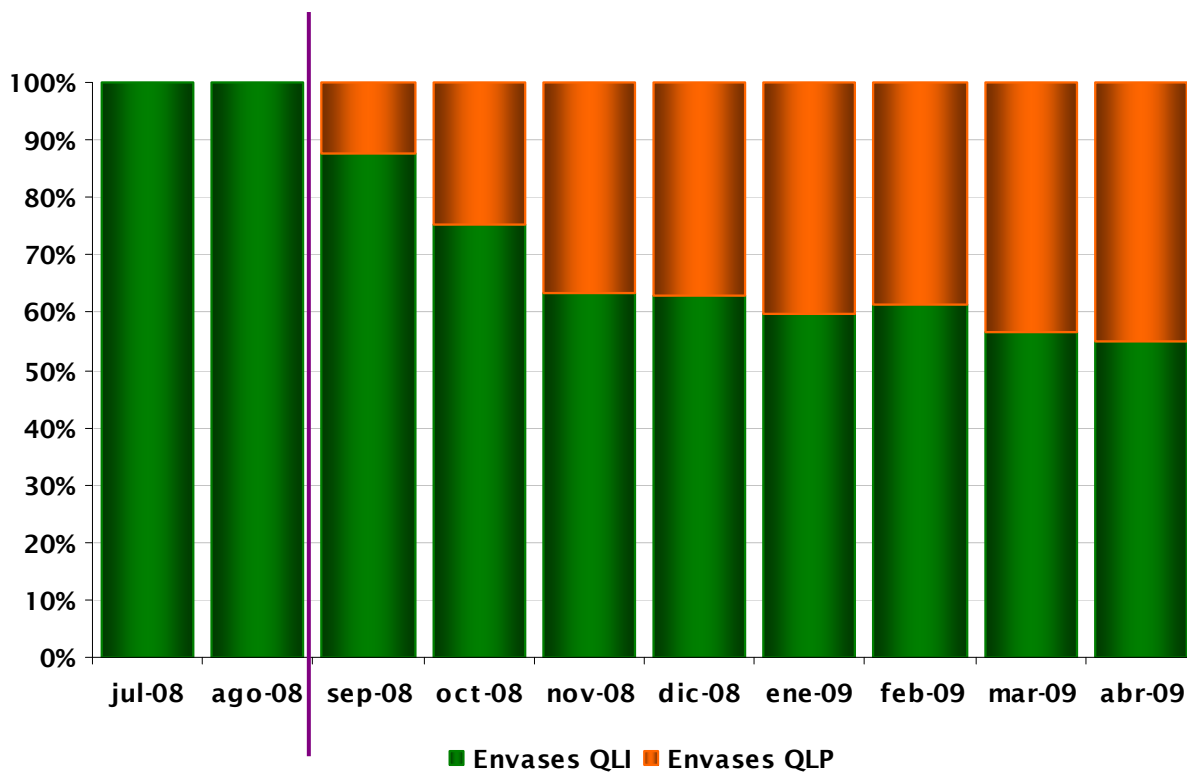


Fecha de comercialización

**Consumo Quetiapina julio 2008-abril 2009 Atenci3n Especializada**



Fecha de comercializaci3n



Fecha de comercializaci3n

## 7.- ÁREA DE CONCLUSIONES

### 7.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta. Lugar en terapéutica.

QLP está indicada para el tratamiento y prevención de las recaídas en pacientes esquizofrénicos.

Su eficacia ha sido evaluada únicamente en tres ensayos clínicos, únicamente uno frente a comparador activo (QLI), no se han identificado ensayos comparativos frente a otros antipsicóticos. En este ensayo, frente a QLI, los resultados mostraron su no-inferioridad, aunque no alcanzaron significación estadística para demostrar la superioridad.

Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos no demuestran que QLP mejore el perfil de seguridad respecto a la formulación de liberación inmediata. Los efectos adversos más frecuentes al igual que para la QLI son los síntomas extrapiramidales. La valoración de algunos de los efectos adversos graves del tratamiento crónico con antipsicóticos (síndrome metabólico, dislipemia o hiperglucemia) es compleja en el caso de QLP ya que disponemos únicamente de dos ensayos de seis semanas de duración y un tercero de 4 meses.

En cuanto a la valoración de la conveniencia, en ninguno de los ensayos revisados se incluye la valoración de la adherencia, preferencia por parte del paciente o mejora en la calidad de vida.

La ventaja teórica que podría ofrecer QLP, sería la mejora de la adherencia, debido a una disminución de la frecuencia de administración de dos a una toma diaria, pero esto no ha sido evaluado en los ensayos clínicos. En general, la bibliografía revisada demuestra que no hay diferencias significativas en el cumplimiento observado entre pautas de una ó dos administraciones diarias, y que ambas ofrecen mejores resultados que las pautas de tres o más dosis<sup>11</sup>. Por otro lado, las pautas de dosificación única diaria pueden llevar a una infradosificación en caso de la omisión de una toma o a una sobredosificación en caso de repetir la dosis por olvidar que ya se había tomado.

En la indicación evaluada, la dosis diaria recomendada es de 600mg/día. Actualmente no hay en el mercado la presentación de QLP de 600 mg, con lo cual los pacientes deberían tomarse dos comprimidos cada 24 horas. Hay que recordar que se debe administrar una vez al día, sin alimentos (al menos una hora antes de una comida) o con una comida ligera (300kcal)<sup>2</sup> a diferencia de los comprimidos de liberación normal que son independientes de la toma de alimentos. Una comida rica en grasas puede aumentar la biodisponibilidad de la QLP; la variabilidad en la absorción puede conllevar cambios en el efecto, y esto puede tener repercusiones clínicas. Los comprimidos deben tragarse enteros, sin partir, masticar ni triturar

En cuanto al coste, aunque actualmente los precios de Seroquel® (QLI) y Seroquel prolong® (QLP) sean similares cabe esperar que con la entrada en vigor de los precios de referencia la diferencia en el precio aumente.

En conclusión, QLP ha demostrado una eficacia superior a placebo y la no-inferioridad frente a QLI. Su perfil de seguridad es similar a QLI (aunque la duración de los ensayos dificulta la valoración de los efectos adversos a largo plazo). Las presentaciones comercializadas no permiten que en pacientes con esquizofrenia la administración de las dosis recomendadas (600mg), sea de un único comprimido en una única toma diaria. Su coste es mayor que el de QLI.

En base a los estudios disponibles actualmente, podemos concluir que la quetiapina de liberación prolongada **no supone ningún avance terapéutico.**

## 8.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha Técnica de Seroquel Prolong® y ficha Técnica de Seroquel®.  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=69646&formato=pdf&formulario=FICHAS>  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63055&formato=pdf&formulario=FICHAS>
2. FDA: full prescribing information.  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/022047s006s007s008lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/022047s006s007s008lbl.pdf)
3. Martindale on line. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 2009 Pharma Editores. S.L. Consulta realizada el 13 de mayo del 2009
4. Kahn RS, Schulz SC, Palazov VD, Reyes EB, Brecher M, Svensson O, Andersson HM, Meulien D; Study 132 Investigators. Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:832-42.
5. Möller HJ, Johnson S, Mateva T, Brecher M, Svensson O, Miller F, Meulien D; Study 146 Investigators. Evaluation of the feasibility of switching from immediate release quetiapine to extended release quetiapine fumarate in stable outpatients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacology* 2008; 23:95-105.
6. Peukens J, Trivedi J, Malyarov S, Brecher M, Svensson O, Miller F, et al. Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomised, placebo-controlled trial in clinically stable patients. *Psychiatry* 2007; 4:34-50.  
(<http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/mshost2715844/content/content/resources/media/2958892/d1444c00004.pdf>)
7. Ganesan S, Agambaram V, Randeree F, Eggens I, Huizar K, Meulien D; Study 147 Investigators. Switching from other antipsychotics to once-daily extended release quetiapine fumarate in patients with schizophrenia. *Curr Med Res* 2008; 24:21-32.
8. LEY 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

9. REAL DECRETO 1338/2006, de 21 de noviembre, por el que se desarrollan determinados aspectos del artículo 93 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios en el marco del sistema de precios de referencia.
10. Ordre SCO/3803/2008, de 23 de desembre, per la qual es determinen els nous conjunts de medicaments, els seus preus de referència, i es revisen els preus de referència que determinen l'Ordre SCO/3997/2006, de 28 de desembre, i l'Ordre SCO/3867/2007, de 27 de desembre.
11. INFAC (Información farmacoterapéutica de la comarca). Mejorar el cumplimiento terapéutico: ¿Es siempre mejor con una única dosis diaria?. Volumen 8 nº4 abril 2000  
[http://www.osanet.euskadi.net/r85publ01/es/contenidos/informacion/infac/es\\_1223/adjuntos/infac\\_v8n4.pdf](http://www.osanet.euskadi.net/r85publ01/es/contenidos/informacion/infac/es_1223/adjuntos/infac_v8n4.pdf)