



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-62380921-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-62380921-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ROSTRUM – ROSTRUM XR / QUETIAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, QUETIAPINA (COMO FUMARATO) 25 mg – 100 mg – 200 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTO DE ACCION PROLONGADA, QUETIAPINA (COMO FUMARATO) 50 mg – 200 mg – 300 mg – 400 mg; aprobado por Certificado N° 55.092.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ROSTRUM – ROSTRUM XR / QUETIAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, QUETIAPINA (COMO FUMARATO) 25 mg – 100 mg – 200 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTO DE ACCION PROLONGADA, QUETIAPINA (COMO FUMARATO) 50 mg – 200 mg – 300 mg – 400 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: ROSTRUM: IF-2023-78922782-APN-DERM#ANMAT – ROSTRUM XR: IF-2023-78922195-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: ROSTRUM: IF-2023-78938814-APN-DERM#ANMAT – ROSTRUM XR: IF-2023-78937603-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.092, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-62380921-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**ROSTRUM**  
**QUETIAPINA (como fumarato) 25, 100 y 200 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

**Venta Bajo Receta Archivada**

Industria Argentina

**FÓRMULAS**

Comprimidos recubiertos x 25 mg:

Cada comprimido recubierto contiene:

Quetiapina (como fumarato) 25,00 mg. Excipientes: Crospovidona 7,00 mg, Estearato de magnesio 0,840 mg, Almidón glicolato sódico 1,750 mg, Celulosa microcristalina 25,677 mg, Povidona K 30 6,100 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 0,833 mg, Polietilenglicol 6000 0,345 mg, Bióxido de titanio 0,770 mg, Talco 0,790 mg, Óxido de hierro amarillo 0,032 mg, Óxido de hierro rojo 0,080 mg.

Comprimidos recubiertos x 100 mg:

Cada comprimido recubierto contiene:

Quetiapina (como fumarato) 100,00 mg. Excipientes: Crospovidona 28,00 mg, Estearato de magnesio 3,360 mg, Almidón glicolato sódico 7,00 mg, Celulosa microcristalina 102,708 mg, Povidona K 30 24,175 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 2,100 mg, Polietilenglicol 6000 0,875 mg, Bióxido de titanio 1,950 mg, Talco 2,00 mg, Óxido de hierro amarillo 0,200 mg.

Comprimidos recubiertos x 200 mg:

Cada comprimido recubierto contiene:

Quetiapina (como fumarato) 200,00 mg. Excipientes: Crospovidona 56,00 mg, Estearato de magnesio 6,720 mg, Almidón glicolato sódico 14,00 mg, Celulosa microcristalina 205,416 mg, Povidona K 30 48,350 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E-15 4,200 mg, Polietilenglicol 6000 1,750 mg, Bióxido de titanio 4,150 mg, Talco 4,150 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antipsicótico.

**CÓD. ATC:** N05AH04

## INDICACIONES

ROSTRUM está indicado para:

- El tratamiento de la esquizofrenia.
- El tratamiento del trastorno bipolar:
  - ✓ Para el tratamiento de los episodios maníacos de 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 de episodios maníacos o depresivos en pacientes con trastorno bipolar que previamente han respondido al tratamiento con quetiapina.

## ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

### *Esquizofrenia*

Quetiapina es un antipsicótico atípico que actúa sobre una gran variedad de receptores de neurotransmisores.

Quetiapina muestra una mayor afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT<sub>2</sub>) que por los de dopamina D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>. Quetiapina también muestra una gran afinidad por los receptores histaminérgicos y adrenérgicos  $\alpha_1$ , con menor afinidad por los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ , y ninguna afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos o los receptores de benzodiazepinas. Quetiapina es activa en las pruebas de actividad antipsicótica, por ejemplo, la prueba de evitación condicionada.

Los resultados de estudios en animales de experimentación para predecir el riesgo de síntomas extrapiramidales (SEP) revelaron que Quetiapina produce solamente una ligera catalepsia en dosis efectivas para bloquear los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, que Quetiapina provoca una disminución selectiva de la despolarización en neuronas dopaminérgicas mesolímbicas A<sub>10</sub> versus las nigroestriadas A<sub>9</sub> involucradas en la función motora y que Quetiapina evidencia riesgo mínimo de distonía en monos tratados con neurolepticos.

Tres estudios clínicos controlados con placebo, incluido uno en el que se utilizó un rango de dosificación de Quetiapina de 75 a 750 mg/día, no se identificó diferencia entre Quetiapina y placebo en cuanto a la incidencia de SEP o al uso concomitante de anticolinérgicos.

Quetiapina no produce aumentos sostenidos de prolactina. Al finalizar un estudio clínico en el que se administraron dosis fijas múltiples, no hubo diferencias en los

niveles de prolactina entre los pacientes tratados con Quetiapina, dentro de los límites de dosis recomendados, y los pacientes tratados con placebo.

En estudios clínicos se ha demostrado que Quetiapina es eficaz en el tratamiento de los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia. En un estudio clínico comparativo contra clorpromacina y dos contra haloperidol, Quetiapina demostró eficacia similar a corto plazo.

#### *Manía bipolar*

La mediana de la dosis de Quetiapina administrada en la última semana a pacientes con respuesta positiva al tratamiento en los tres ensayos de eficacia fue de aproximadamente 600 mg y el 85% de los pacientes que responden al tratamiento estaban en un rango de dosis de 400 a 800 mg/día.

### **FARMACOCINÉTICA**

Quetiapina evidencia una buena absorción y un amplio metabolismo después de la administración oral. Los metabolitos en el plasma no tienen actividad farmacológica importante. La administración con alimentos no afecta considerablemente la biodisponibilidad de Quetiapina. La vida media de eliminación de Quetiapina es de aproximadamente 7 horas. Quetiapina se une a las proteínas plasmáticas en un 83%.

Los estudios clínicos han demostrado que ROSTRUM es efectivo cuando se lo administra dos veces al día. Esto se encuentra además sustentado por datos de un estudio con tomografía por emisión de positrones (PET), en el cual se observó que la ocupación de los receptores 5HT<sub>2</sub> y D<sub>2</sub> se mantiene hasta 12 horas después de administrada la dosis de Quetiapina.

La farmacocinética de Quetiapina es lineal y no difiere entre hombres y mujeres.

La depuración media de Quetiapina en personas de edad avanzada es aproximadamente un 30% a 50% menor que la registrada en adultos de 18 a 65 años.

La depuración plasmática media de Quetiapina disminuyó un 25% en sujetos con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>) y en sujetos con insuficiencia hepática o cirrosis alcohólica estable, pero los valores individuales de depuración se encuentran dentro del rango observado en individuos normales.

Esta droga se metaboliza ampliamente, ya que después de la administración de Quetiapina marcada radioactivamente, el compuesto original representa menos del 5% de las sustancias relacionadas con el medicamento detectadas en la orina y las heces.

Alrededor del 73% de la radioactividad se excreta en la orina y el 21% en las heces.

Las investigaciones in vitro establecieron que la CYP3A4 es la principal enzima del citocromo P450 que interviene en el metabolismo de Quetiapina.

En un estudio con dosis múltiples en voluntarios sanos para determinar la farmacocinética de Quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con ketoconazol, la administración concomitante de ketoconazol ocasionó un aumento en la  $C_{max}$  media y en el área bajo la curva de Quetiapina de 235% y 522% respectivamente, con un descenso correspondiente de la depuración plasmática oral media del 84%. La vida media de Quetiapina aumentó de 2,6 a 6,8 horas, pero el  $t_{max}$  medio no se modificó.

Se estableció que Quetiapina y varios de sus metabolitos son inhibidores débiles de las actividades de las enzimas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 del citocromo P450 humano, pero únicamente con concentraciones por lo menos de 10 a 50 veces superiores a las alcanzadas con la dosis habitualmente efectiva de 300 a 450 mg al día en seres humanos. En base a estos resultados in vitro, es poco probable que la administración concomitante de Quetiapina con otros medicamentos produzca una inhibición clínicamente significativa del metabolismo del otro medicamento mediado por las enzimas del citocromo P450.

## **Información sobre la seguridad preclínica**

### ***Estudios de toxicidad aguda***

Quetiapina tiene una baja toxicidad aguda. Los hallazgos en ratones y ratas después de la administración oral (500 mg/kg) o intraperitoneal (100 mg/kg) fueron característicos de un medicamento neuroléptico eficaz y abarcaron: disminución de la actividad motora, ptosis, pérdida del reflejo de enderezamiento, presencia de líquido alrededor de la boca y convulsiones.

### ***Estudios de toxicidad en la administración repetida***

En estudios de dosis múltiples realizados en ratas, perros y monos, Quetiapina produjo los efectos esperados de un medicamento antipsicótico sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, sedación con dosis bajas y temblor, convulsiones o postración con la exposición a dosis altas).

La hiperprolactinemia, inducida por la actividad antagonista de Quetiapina o de sus metabolitos a nivel de los receptores dopaminérgicos  $D_2$ , varió entre especies, pero fue más pronunciada en ratas; se observó una variedad de efectos a consecuencia de esto en el estudio de 12 meses, tales como hiperplasia mamaria, aumento del peso de la hipófisis, disminución del peso del útero y aceleración del crecimiento de las hembras.

En ratones, ratas y monos, se observaron efectos morfológicos y funcionales reversibles sobre el hígado, compatibles con la inducción de enzimas hepáticas.

En ratas y monos se observaron hipertrofia de las células foliculares tiroideas y cambios concomitantes de las concentraciones plasmáticas de hormona tiroidea.

La pigmentación de distintos tejidos, en particular la tiroides, no se asoció con efectos morfológicos ni funcionales.

En perros, ocurrieron aumentos transitorios de la frecuencia cardíaca, sin efecto alguno sobre la presión arterial.

Las cataratas triangulares posteriores que se observaron después de 6 meses en perros con la dosis de 100 mg/kg/día fueron compatibles con la inhibición de la biosíntesis del colesterol en el cristalino. No se observaron cataratas en monos *Cynomolgus* tratados con dosis de hasta 225 mg/kg/día, ni en roedores. La supervisión realizada durante los estudios clínicos en el ser humano no reveló opacidades de la córnea relacionadas con el medicamento.

No se observaron evidencias de neutropenia ni de agranulocitosis en ninguno de los estudios de toxicidad.

#### ***Estudios de carcinogénesis***

En el estudio realizado en ratas (dosis de 0, 20, 75 y 250 mg/kg/día), la incidencia de adenocarcinomas mamarios aumentó con todas las dosis en ratas hembras, a raíz de la hiperprolactinemia prolongada.

En ratas (250 mg/kg/día) y ratones (250 y 750 mg/kg/día) machos, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas benignos de las células foliculares tiroideas, compatible con los mecanismos conocidos propios de los roedores y resultantes de un aumento de la depuración hepática de tiroxina.

#### ***Estudios sobre la reproducción***

Si bien en ratas se observaron efectos relacionados con los niveles elevados de prolactina (reducción marginal de la fertilidad de los machos y pseudogestación, prolongación de los períodos de diestro, aumento del intervalo antes del coito y reducción de la tasa de gestación), éstos no se aplican directamente a los seres humanos debido a las diferencias existentes entre las especies en cuanto al control hormonal de la reproducción.

Quetiapina no evidenció efectos teratogénicos.

#### ***Estudios de mutagénesis***

Los estudios sobre toxicidad genética realizados con Quetiapina demuestran que no es un medicamento mutagénico ni clastogénico.

## **POSOLOGÍA Y MODO 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.

ROSTRUM se puede administrar con o sin alimentos.

#### *Adultos*

##### *Para el tratamiento de la esquizofrenia*

Para el tratamiento de la esquizofrenia, ROSTRUM se debe administrar dos veces al día. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). A partir del cuarto día, la dosis se ajustará a la dosis efectiva habitual de 300 a 450 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de 150 a 750 mg/día.

##### *Para el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves en el trastorno bipolar*

Para el tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar, ROSTRUM se debe administrar dos veces al día. La dosis diaria total para los cuatro primeros días de tratamiento es 100 mg (Día 1), 200 mg (Día 2), 300 mg (Día 3) y 400 mg (Día 4). Los ajustes posológicos posteriores hasta 800 mg/día en el Día 6 se deben realizar mediante incrementos no superiores a 200 mg/día.

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

##### *Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar*

ROSTRUM se debe administrar una vez al día al acostarse. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). 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. 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 quetiapina en el tratamiento agudo del trastorno bipolar deben continuar el tratamiento con la misma dosis. Se puede ajustar la dosis dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada



paciente, dentro del rango de 300 a 800 mg/día administrados dos veces al día. Es importante que para el tratamiento de mantenimiento se utilice la dosis efectiva más baja.

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

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

#### *Población pediátrica*

ROSTRUM no se debe utilizar 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.

#### *Insuficiencia renal*

No se requiere ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal.

#### *Insuficiencia hepática*

Quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado; por tanto, ROSTRUM se debe emplear con precaución en pacientes con insuficiencia hepática conocida, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. Los pacientes con insuficiencia hepática conocida deben iniciar el tratamiento con 25 mg/día. La dosis se debe aumentar diariamente en incrementos de 25-50 mg/día hasta una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.

## **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.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia**

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. El análisis de 17 ensayos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que tomaban medicamentos antipsicóticos atípicos, reveló un riesgo de muerte en pacientes tratados con fármacos de entre 1.6 y 1.7 veces el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un ensayo controlado típico de 10 semanas, la tasa de mortalidad en pacientes tratados con fármacos fue de aproximadamente 4.5%, en comparación con una tasa de aproximadamente 2.6% en el grupo de placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de ellas parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía).

Los estudios observacionales sugieren que, de manera similar a los antipsicóticos atípicos, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. La medida en que los hallazgos de aumento de la mortalidad en los estudios observacionales pueden atribuirse al fármaco antipsicótico en oposición a algunas características de los pacientes no está clara. ROSTRUM no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia.

### **Pensamientos y comportamientos suicidas en adolescentes y adultos jóvenes**

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD, por sus siglas en inglés), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideas y comportamientos suicidas (tendencias suicidas) o cambios inusuales en el comportamiento, estén o no tomando medicamentos antidepresivos, y este riesgo puede persistir hasta que ocurra una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos en sí mismos son los predictores más fuertes de suicidio. Sin embargo, ha existido una preocupación de larga data de que los antidepresivos pueden cumplir un rol de inducir el empeoramiento de la depresión y la aparición de suicidio en ciertos pacientes durante las primeras fases del tratamiento. Los análisis agrupados de ensayos controlados con placebo a corto plazo de medicamentos antidepresivos (ISRS y otros) mostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de pensamiento y comportamiento suicidas (tendencias suicidas) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años) con trastorno depresivo mayor (MDD) y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con placebo en adultos mayores de 24 años; hubo una reducción con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años o mayores.

Los análisis agrupados de ensayos controlados con placebo en niños y adolescentes con MDD, trastorno obsesivo compulsivo (TOC) u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 ensayos a corto plazo de 9 fármacos antidepresivos en más de 4.400 pacientes. Los análisis agrupados de ensayos controlados con placebo en adultos con MDD u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 ensayos a corto plazo (duración media de 2 meses) de 11 fármacos antidepresivos en más de 77.000 pacientes. Hubo una variación considerable en el riesgo de suicidio entre los fármacos, pero una tendencia hacia un aumento en los pacientes más jóvenes para casi todos los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de suicidio entre las diferentes indicaciones, con la mayor incidencia en MDD. Sin embargo, las diferencias de riesgo (fármaco frente a placebo) fueron relativamente estables dentro de los estratos de edad y entre las indicaciones. Estas diferencias de riesgo (diferencia de fármaco-placebo en el número de casos de suicidio por 1000 pacientes tratados) se proporcionan en la Tabla 1.

**Tabla 1: Diferencia entre fármacos y placebo en el número de casos de suicidio por 1000 pacientes tratados**

Rango de edad	Diferencia de fármacos-placebo en el número de casos de suicidio por 1000 pacientes tratados
---	Incrementos en comparación con placebo
<18	14 casos adicionales
18-24	5 casos adicionales
---	Disminuciones en comparación con placebo
25-64	1 caso menos
≥65	6 casos menos

No se produjeron suicidios en ninguno de los ensayos pediátricos. Hubo suicidios en los ensayos de adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a una conclusión sobre el efecto del fármaco en el suicidio.

Se desconoce si el riesgo de suicidio se extiende al uso a largo plazo, es decir, más allá de varios meses. Sin embargo, hay pruebas sustanciales de ensayos de mantenimiento controlados con placebo en adultos con depresión de que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión.

Todos los pacientes tratados con antidepresivos por cualquier indicación deben ser monitoreados apropiadamente y observados de cerca por empeoramiento clínico, tendencias suicidas y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses de un ciclo de tratamiento farmacológico, o en momentos de cambios de dosis, ya sea respecto a aumentos o disminuciones.

Se informaron síntomas de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía, en pacientes adultos y pediátricos que también reciben tratamiento con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor, así como para otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas. Aunque no se ha establecido un vínculo causal entre la aparición de tales síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la preocupación de que tales síntomas puedan ser precursores de tendencias suicidas emergentes.

Se debe considerar la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluida la posible interrupción de la medicación, en pacientes cuya depresión es persistentemente peor o que experimentan tendencias suicidas emergentes o síntomas que pueden ser precursores de un empeoramiento de la depresión o de las tendencias suicidas, especialmente si estos síntomas son severos, abruptos en el inicio, o no eran parte de los síntomas de presentación del paciente.

Las familias y los cuidadores de pacientes que reciben tratamiento con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, deben ser alertados sobre la necesidad de controlar a los pacientes para detectar la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento y otros síntomas descritos anteriormente, así como la aparición de tendencias suicidas, y sobre la importancia de informar tales síntomas de inmediato a los proveedores de atención médica. Dicho monitoreo debe incluir la observación diaria por parte de las familias y los cuidadores. Las recetas de quetiapina deben escribirse para la menor cantidad de comprimidos compatibles con el buen manejo del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

**Detección de pacientes con trastorno bipolar:** un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. En general, se cree (aunque no se ha establecido en ensayos controlados) que tratar dicho episodio con un antidepresivo solo puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de trastorno bipolar.

Se desconoce si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa dicha conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, incluido quetiapina, los pacientes con síntomas depresivos deben ser examinados adecuadamente para determinar si están en riesgo de presentar trastorno bipolar. Dicha evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

**Reacciones adversas cerebrovasculares, incluido el accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia**

En los ensayos controlados con placebo con risperidona, aripiprazol y olanzapina en sujetos de edad avanzada con demencia, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluyendo muertes, en comparación con los sujetos tratados con placebo. ROSTRUM no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia.

### **Síndrome neuroléptico maligno (SNM)**

Se ha informado acerca de un complejo de síntomas potencialmente fatales, a veces denominado síndrome neuroléptico maligno (SNM) en asociación con la administración de fármacos antipsicóticos, incluida la quetiapina. Se han notificado casos raros de SNM con quetiapina. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir creatina fosfoquinasa elevada, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

La evaluación diagnóstica de pacientes con este síndrome es complicada. Para llegar a un diagnóstico, es importante excluir los casos en que la presentación clínica incluye tanto enfermedades médicas graves (por ejemplo, neumonía, infección sistémica, etc.) como signos y síntomas extrapiramidales (EPS, por sus siglas en inglés) no tratados o tratados de manera inadecuada. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre medicamentosa y patología primaria del sistema nervioso central (SNC).

El manejo del SNM debe incluir: 1) la interrupción inmediata de los fármacos antipsicóticos y otros fármacos que no son esenciales para la terapia concurrente; 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico; y 3) tratamiento de cualquier problema médico grave concomitante para el cual haya tratamientos específicos disponibles. No existe un acuerdo general sobre los regímenes de tratamiento farmacológico específicos para el SNM.

Si un paciente requiere tratamiento con medicamentos antipsicóticos después de la recuperación del SNM, se debe considerar cuidadosamente la posible reintroducción de la terapia con medicamentos. El paciente debe ser monitoreado cuidadosamente ya que se han reportado recurrencias del SNM.

### **Cambios metabólicos**

Los fármacos antipsicóticos atípicos se han asociado con cambios metabólicos que incluyen hiperglucemia/diabetes mellitus, dislipidemia y aumento de peso corporal. Si bien se ha demostrado que todos los medicamentos de la clase producen algunos cambios metabólicos, cada medicamento tiene su propio perfil de riesgo específico. En

algunos pacientes, se observó un empeoramiento de más de uno de los parámetros metabólicos de peso, glucosa en sangre y lípidos en estudios clínicos. Los cambios en estos perfiles metabólicos deben manejarse según sea clínicamente apropiado.

#### *Hiperglucemia y diabetes mellitus*

Se ha informado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluida la quetiapina. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías de glucosa se complica por la posibilidad de un mayor riesgo de fondo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la incidencia creciente de diabetes mellitus en la población general. Dados estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia no se entiende completamente. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. No se dispone de estimaciones precisas del riesgo de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que se inician con antipsicóticos atípicos deben controlarse regularmente para detectar un empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que están comenzando el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de glucosa en sangre en ayunas al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser monitoreado para detectar síntomas de hiperglucemia, incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió cuando se suspendió el antipsicótico atípico; sin embargo, algunos pacientes requirieron la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de la interrupción del fármaco sospechoso.

#### *Cambios en el colesterol y los triglicéridos*

En los ensayos clínicos de quetiapina para la esquizofrenia, el porcentaje de pacientes con cambios en el colesterol y los triglicéridos desde niveles basales hasta los niveles clínicamente significativos fue del 18% (placebo: 7%) y 22% (placebo: 16%). Los parámetros de colesterol HDL y colesterol LDL no se midieron en estos estudios. En los ensayos clínicos de quetiapina para la depresión bipolar, el siguiente porcentaje de pacientes tuvo cambios desde niveles basales a niveles clínicamente significativos

para los cuatro parámetros lipídicos medidos: colesterol total 9% (placebo: 6%); triglicéridos 14% (placebo: 9%); LDL-colesterol 6% (placebo: 5%) y HDL-colesterol 14% (placebo: 14%). Los parámetros lipídicos no se midieron en los estudios de manía bipolar.

#### *Aumento de peso*

Se han observado aumentos de peso en ensayos clínicos. Los pacientes que reciben quetiapina deben recibir un control regular del peso.

#### **Discinesia tardía**

Se puede desarrollar un síndrome de movimientos discinéticos involuntarios e irreversibles en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos, incluida la quetiapina. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser más alta entre las personas de edad avanzada, especialmente en las mujeres de edad avanzada, es imposible confiar en las estimaciones de prevalencia para predecir, al inicio del tratamiento antipsicótico, qué pacientes tienen probabilidades de desarrollar el síndrome. Se desconoce si los medicamentos antipsicóticos difieren en su potencial para causar discinesia tardía.

Se cree que el riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumentan a medida que aumenta la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total de fármacos antipsicóticos administrados al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque con mucha menos frecuencia, después de períodos de tratamiento relativamente breves a dosis bajas o incluso puede surgir después de la interrupción del tratamiento.

La discinesia tardía puede producir remisión, parcial o completa, si se retira el tratamiento antipsicótico. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico en sí mismo puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y, por lo tanto, puede enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la supresión sintomática sobre el curso a largo plazo del síndrome.

Dadas estas consideraciones, quetiapina debe prescribirse de una manera que sea más probable que minimice la aparición de discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico generalmente debe reservarse para pacientes que parecen sufrir una enfermedad crónica que (1) se sabe que responde a los fármacos antipsicóticos, y (2) para quienes tratamientos alternativos, igualmente efectivos, pero potencialmente menos dañinos, no están disponibles o no son apropiados. En pacientes que requieren tratamiento crónico, se debe buscar la dosis más pequeña y la duración más corta del tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de continuar el tratamiento debe reevaluarse periódicamente.

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente con quetiapina, se debe considerar la interrupción del medicamento. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con quetiapina a pesar de la presencia del síndrome.

### **Hipotensión**

La quetiapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de dosis, lo cual probablemente refleja sus propiedades antagonistas adrenérgicas  $\alpha_1$ . La hipotensión ortostática, los mareos y el síncope pueden provocar caídas.

La quetiapina debe usarse con especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predispongan a los pacientes a hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos). Si se produce hipotensión durante la titulación a la dosis objetivo, es apropiado un retorno a la dosis anterior en el programa de titulación.

### **Caídas**

Los fármacos antipsicóticos atípicos, incluido quetiapina, pueden causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial, lo que puede provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones. Para pacientes con enfermedades, afecciones o medicamentos que podrían exacerbar estos efectos, se deben completar las evaluaciones de riesgo de caídas al iniciar el tratamiento antipsicótico y, de forma recurrente, para los pacientes que reciben terapia antipsicótica a largo plazo.

### **Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis**

En los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización, se han informado eventos de leucopenia/neutropenia relacionados temporalmente con agentes antipsicóticos atípicos, incluido el fumarato de quetiapina. También se ha informado acerca de agranulocitosis.

Se ha informado acerca de agranulocitosis con quetiapina, incluidos casos fatales y casos en pacientes sin factores de riesgo preexistentes. Se debe considerar la neutropenia en pacientes que presentan infección, particularmente en ausencia de factores predisponentes obvios, o en pacientes con fiebre inexplicable, y se debe manejar según sea clínicamente apropiado.

Los posibles factores de riesgo para leucopenia/neutropenia incluyen un recuento bajo de glóbulos blancos (WBC, por sus siglas en inglés) preexistente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. Los pacientes con un nivel bajo de glóbulos blancos preexistente o un historial de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos deben controlar su recuento sanguíneo completo (CBC, por sus siglas en



inglés) con frecuencia durante los primeros meses de tratamiento y deben suspender quetiapina al primer signo de una disminución en el WBC en ausencia de otros factores causales.

Los pacientes con neutropenia deben controlarse cuidadosamente para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y deben tratarse de inmediato si se presentan dichos síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos  $<1000/\text{rnm}^3$ ) deben suspender quetiapina y someterse a un seguimiento de sus glóbulos blancos hasta la recuperación.

### **Cataratas**

El desarrollo de cataratas se observó en asociación con el tratamiento con quetiapina en estudios crónicos con perros. También se han observado cambios en la lente en adultos, niños y adolescentes durante el tratamiento a largo plazo con quetiapina, pero no se ha establecido una relación causal con el uso de quetiapina. Sin embargo, la posibilidad de cambios lenticulares no puede excluirse en este momento. Por lo tanto, se recomienda el examen de la lente mediante métodos adecuados para detectar la formación de cataratas, como el examen con lámpara de hendidura u otros métodos adecuadamente sensibles, al inicio del tratamiento o poco después, y a intervalos de 6 meses durante el tratamiento crónico.

### **QT prolongado**

En ensayos clínicos, la quetiapina no se asoció con un aumento persistente en los intervalos QT. Sin embargo, el efecto QT no se evaluó sistemáticamente en un estudio exhaustivo de QT. En la experiencia posterior a la comercialización, se informaron casos de prolongación del intervalo QT en pacientes con sobredosis de quetiapina, en pacientes con enfermedad concomitante y en pacientes que toman medicamentos que se sabe que causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

Se debe evitar el uso de quetiapina en combinación con otros medicamentos que se sabe que prolongan el QTc, incluidos los antiarrítmicos de Clase 1A (por ejemplo, quinidina, procainamida) o los antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol), medicamentos antipsicóticos (por ejemplo, ziprasidona, clorpromazina, tioridazina), antibióticos (por ejemplo, gatifloxacina, moxifloxacina) o cualquier otra clase de medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc (por ejemplo, pentamidina, acetato de levometadilo, metadona).

La quetiapina también debe evitarse en circunstancias que pueden aumentar el riesgo de aparición de torsade de pointes y/o muerte súbita, incluyendo (1) antecedentes de arritmias cardíacas como bradicardia; (2) hipocalcemia o hipomagnesemia; (3) uso concomitante de otros fármacos que prolongan el intervalo QTc; y (4) presencia de prolongación congénita del intervalo QT.

También se debe tener precaución cuando se prescribe quetiapina en pacientes con mayor riesgo de prolongación del intervalo QT (por ejemplo, enfermedad cardiovascular, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, ancianos, insuficiencia cardíaca congestiva e hipertrofia cardíaca).

### **Convulsiones**

Durante los ensayos clínicos con quetiapina, se produjeron convulsiones en el 0.5% (20/3490) de los pacientes tratados con quetiapina en comparación con el 0.2% (2/954) con placebo. Al igual que con otros antipsicóticos, el fumarato de quetiapina debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que potencialmente reducen el umbral de las convulsiones, por ejemplo, la demencia de Alzheimer. Las condiciones que reducen el umbral de las convulsiones pueden ser más frecuentes en una población de 65 años o mayores.

### **Hipotiroidismo**

*Adultos:* los ensayos clínicos con quetiapina demostraron disminuciones relacionadas con la dosis en los niveles de hormona tiroidea. La reducción en la tiroxina total y libre (T<sub>4</sub>) de aproximadamente el 20% en el extremo superior del rango de dosis terapéutica fue máxima en las primeras seis semanas de tratamiento, y se mantuvo sin adaptación o progresión durante la terapia más crónica. En casi todos los casos, la interrupción del tratamiento con quetiapina se asoció con una reversión de los efectos sobre la T<sub>4</sub> total y libre, independientemente de la duración del tratamiento. El mecanismo por el cual la quetiapina afecta el eje tiroideo no está claro. Si hay un efecto en el eje hipotalámico-pituitario, la medición de TSH sola puede no reflejar con precisión el estado de la tiroides del paciente. Por lo tanto, tanto la TSH como la T<sub>4</sub> libre, además de la evaluación clínica, deben medirse al inicio y al seguimiento.

### **Hiperprolactinemia**

Durante los ensayos clínicos con quetiapina en todas las indicaciones, la incidencia de cambios en los niveles de prolactina a un valor clínicamente significativo ocurrió en el 3.6% (158/4416) de los pacientes tratados con quetiapina en comparación con el 2.6% (51/1968) con placebo.

Al igual que otros fármacos que antagonizan los receptores de dopamina D<sub>2</sub>, quetiapina eleva los niveles de prolactina en algunos pacientes y la elevación puede persistir durante la administración crónica. La hiperprolactinemia, independientemente de su etiología, puede suprimir la GnRH hipotalámica, lo que resulta en una reducción de la secreción de gonadotropina hipofisaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva al alterar la esteroidogénesis gonadal, tanto en pacientes femeninos como masculinos. Se ha informado acerca de galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que reciben compuestos que elevan la prolactina. La

hiperprolactinemia de larga duración cuando se asocia con hipogonadismo puede conducir a una disminución de la densidad ósea, tanto en sujetos femeninos como masculinos.

Los experimentos de cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de seno humanos dependen in vitro de la prolactina, un factor de importancia potencial si se considera la prescripción de estos fármacos en un paciente con cáncer de seno previamente detectado. Como es común con los compuestos que aumentan la liberación de prolactina, se observó neoplasia de células de los islotes pancreáticos (adenocarcinomas mamarios, adenomas pancreáticos y pituitarios) en estudios de carcinogenicidad realizados en ratones y ratas. Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han demostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de fármacos y la tumorigénesis en humanos, pero la evidencia disponible es demasiado limitada para ser concluyente.

#### **Potencial de deterioro cognitivo y motor**

La somnolencia fue una reacción adversa notificada comúnmente en pacientes tratados con quetiapina, especialmente durante el período de 3 días de la titulación de la dosis inicial. Dado que la quetiapina tiene el potencial de perjudicar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, se debe advertir a los pacientes sobre la realización de actividades que requieran agudeza mental, como operar un vehículo motorizado (incluyendo automóviles) u operar maquinaria peligrosa hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con quetiapina no los afecta adversamente. La somnolencia puede provocar caídas.

#### **Regulación de la temperatura corporal**

La interrupción de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central se ha atribuido a los agentes antipsicóticos. Se recomienda tener cuidado al recetar quetiapina para pacientes que experimentarán condiciones que pueden contribuir a una elevación en la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio vigoroso, exposición al calor extremo, recepción de medicación concomitante con actividad anticolinérgica o sujeción a deshidratación.

#### **Disfagia**

La dismotilidad esofágica y la aspiración se han asociado con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada, en particular aquellos con demencia avanzada de Alzheimer.

Quetiapina y otros medicamentos antipsicóticos deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

### **Síndrome de discontinuación**

Se han descrito síntomas agudos de abstinencia, como insomnio, náuseas y vómitos después de la interrupción brusca de fármacos antipsicóticos atípicos, incluido el fumarato de quetiapina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis.

### **Efectos anticolinérgicos (antimuscarínicos)**

La norquetiapina, metabolito activo de la quetiapina, tiene una afinidad moderada a fuerte por varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a las reacciones adversas anticolinérgicas cuando quetiapina se usa a dosis terapéuticas, se toma concomitantemente con otros medicamentos anticolinérgicos o se toma en sobredosis. Quetiapina debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos con efectos anticolinérgicos (antimuscarínicos).

El estreñimiento fue un evento adverso comúnmente reportado en pacientes tratados con quetiapina y representa un factor de riesgo de obstrucción intestinal. Se ha informado obstrucción intestinal con quetiapina, incluidos informes fatales en pacientes que recibieron múltiples medicamentos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal.

Quetiapina debe usarse con precaución en pacientes con un diagnóstico actual o antecedentes previos de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa o estreñimiento, o aumento de la presión intraocular.

### **Cardiopatía y miocarditis**

Se han reportado cardiomiopatía y miocarditis durante los ensayos clínicos y en la experiencia de comercialización. En pacientes con sospecha de cardiomiopatía y miocarditis debería considerarse discontinuación de Quetiapina.

### ***Interacciones medicamentosas***

#### ***Efecto de otros fármacos sobre la quetiapina***

Los riesgos de usar quetiapina en combinación con otros medicamentos no se han evaluado ampliamente en estudios sistemáticos. Dados los efectos primarios en el SNC de quetiapina, se debe tener precaución cuando se toma en combinación con otros fármacos de acción central. La quetiapina potenció los efectos cognitivos y motores del alcohol en un ensayo clínico en sujetos con trastornos psicóticos seleccionados, y las bebidas alcohólicas deben limitarse mientras se toma quetiapina.

La exposición a quetiapina aumenta con los prototipos de inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, indinavir, ritonavir, nefazodona, etc.) y disminuye con el prototipo de inductores de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, avasimiba, hierba de San Juan, etc.). Será necesario ajustar la dosis de

quetiapina si se administra conjuntamente con potentes inductores o inhibidores de CYP3A4.

#### *Inhibidores de CYP3A4*

La administración conjunta de ketoconazol, un potente inhibidor del citocromo CYP3A4, resultó en un aumento significativo en la exposición a la quetiapina. La dosis debe reducirse a un sexto de la dosis original en pacientes coadministrados con un inhibidor potente de CYP3A4.

#### *Inductores de CYP3A4:*

La administración conjunta de quetiapina y fenitoína, un inductor de CYP3A4, aumentó el aclaramiento oral medio de quetiapina en 5 veces. Puede ser necesario aumentar las dosis de quetiapina para mantener el control de los síntomas de esquizofrenia en pacientes que reciben quetiapina y fenitoína, u otros inductores potentes conocidos de CYP3A4. Cuando se suspende el inductor CYP3A4, la dosis de quetiapina debe reducirse al nivel original dentro de los 7 a 14 días.

Se estudiaron los posibles efectos de varios medicamentos concomitantes sobre la farmacocinética de la quetiapina.

#### ***Efecto de la quetiapina sobre otros fármacos***

Debido a su potencial para inducir hipotensión, quetiapina puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

Quetiapina puede antagonizar los efectos de los agonistas de levodopa y dopamina.

No existen interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con quetiapina en otros medicamentos basados en la vía CYP. Quetiapina y sus metabolitos no son inhibidores de los principales CYP metabolizadores (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4).

#### Embarazo y Lactancia

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Quetiapina durante el embarazo humano (véase "Información sobre la seguridad preclínica; Estudios sobre la reproducción" para datos sobre toxicidad reproductiva en animales). Por lo tanto, ROSTRUM sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios esperados justifican los riesgos potenciales. Se desconoce el grado de excreción de Quetiapina en la leche humana. En consecuencia, debe recomendarse a las mujeres que eviten la lactancia durante el tratamiento con ROSTRUM.

#### Uso pediátrico

Quetiapina no está recomendada 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 quetiapina han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos, 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, vómitos, rinitis y síncope), o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) 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 quetiapina 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, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar.

## REACCIONES ADVERSAS

En los estudios controlados de corta duración con Quetiapina, los eventos adversos más frecuentes y significativos fueron: somnolencia (17,5%), mareos (10%), constipación (9%), hipotensión ortostática (7%), sequedad bucal (7%) y alteración de las enzimas hepáticas (6%).

Los siguientes eventos adversos ocurrieron en al menos 1% de los pacientes tratados con ROSTRUM en estudios controlados contra placebo (a) fase II-III:

Sistema Corporal	Número (%) de pacientes con Reacciones Adversas	
	Quetiapina (n=510)	Placebo (n=206)
<b>Número total (%) de Pacientes con Reacciones Adversas (b)</b>	406 (79,6)	155 (75,2)
Generales		
<i>Cefalea</i>	99 (19,4)	36 (17,5)
<i>Astenia</i>	18 (3,5)	6 (2,9)
<i>Dolor abdominal</i>	16 (3,1)	1 (0,5)
<i>Dolor de espalda</i>	10 (2,0)	1 (0,5)
<i>Fiebre</i>	8 (1,6)	2 (1,0)
<i>Dolor torácico</i>	9 (1,8)	3 (1,5)
Cardiovasculares		
<i>Hipotensión ortostática</i>	36 (7,1)	5 (2,4)
<i>Taquicardia</i>	36 (7,1)	10 (4,9)
<i>Hipertensión</i>	9 (1,8)	3 (1,5)
Digestivas		

<i>Constipación</i>	44 (8,6)	10 (4,9)
<i>Sequedad bucal</i>	33 (6,5)	6 (2,9)
<i>Dispepsia</i>	32 (6,3)	5 (2,4)
<i>Diarrea</i>	10 (2,0)	4 (1,9)
<i>Aumento de gamma-GT</i>	8 (1,6)	1 (0,5)
Hematológicas		
<i>Leucopenia</i>	8 (1,6)	0
Trastornos Metabólicos y Nutricionales		
<i>Aumento de TGP</i>	31 (6,1)	3 (1,5)
<i>Aumento de TGO</i>	18 (3,5)	2 (1,0)
<i>Aumento de peso</i>	10 (2,0)	0
Musculoesqueléticas		
<i>Mialgias</i>	6 (1,2)	1 (0,5)
Sistema Nervioso		
<i>Somnolencia</i>	89 (17,5)	22 (10,7)
<i>Mareos</i>	49 (9,6)	9 (4,4)
<i>Ansiedad</i>	16 (3,1)	6 (2,9)
Sistema Respiratorio		
<i>Rinitis</i>	17 (3,3)	1 (0,5)
Piel y faneras		
<i>Rash</i>	22 (4,3)	6 (2,9)
<i>Piel seca</i>	6 (1,2)	2 (1,0)
Sentidos especiales		
<i>Dolor de oído</i>	6 (1,2)	0
Urogenitales		
<i>Infección del tracto urinario</i>	7 (1,4)	1 (0,5)

- (a) Solamente se presentan los eventos adversos que ocurrieron en mayor proporción en pacientes tratados con ROSTRUM respecto a los tratados con placebo. Los eventos adversos cuya incidencia con ROSTRUM fue igual o menor que con placebo incluyeron los siguientes: dolor, infección, hostilidad, lesiones accidentales, hipotensión, náuseas, vómito, agitación, insomnio, nerviosismo, acatisia, hipertensión, temblor, depresión, parestesia, faringitis, ambliopía.
- (b) Los pacientes pueden haber tenido más de un suceso adverso.

ROSTRUM se puede asociar con astenia, rinitis y dispepsia leves.

Al igual que con otros antipsicóticos ROSTRUM puede conducir a un aumento de peso limitado, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento.

Como otros antipsicóticos que bloquean los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ , ROSTRUM puede causar hipotensión ortostática, asociada con mareo, taquicardia y, en algunos pacientes, con síncope, en particular durante el período inicial de ajuste de la dosis (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se han comunicado algunos casos de crisis convulsivas en pacientes tratados con Quetiapina, aunque en los estudios clínicos controlados, su frecuencia no fue superior a la observada en pacientes tratados con placebo (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se han comunicado casos raros de priapismo en pacientes tratados con Quetiapina.

Al igual que con otros antipsicóticos, se han informado casos raros de un posible síndrome neuroléptico maligno en pacientes tratados con Quetiapina (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Como con otros antipsicóticos, se han observado leucopenia y/o neutropenia en pacientes tratados con ROSTRUM. No se reportaron casos de neutropenia severa persistente o de agranulocitosis en los estudios clínicos controlados con Quetiapina. Durante la experiencia posterior al inicio de la comercialización, la resolución de la leucopenia y/o la neutropenia se produjo tras la supresión del tratamiento con Quetiapina. Entre los posibles factores de riesgo para leucopenia y/o neutropenia se incluyen un bajo recuento de glóbulos blancos preexistente y antecedentes de leucopenia y/o neutropenia inducida por fármacos. Ocasionalmente se ha observado eosinofilia.

Como con otros antipsicóticos, se han reportado casos raros de edema periférico en pacientes tratados con Quetiapina. Muy raramente, se han reportado casos de hipersensibilidad, incluso angioedema.

Se han registrado aumentos asintomáticos de las concentraciones séricas de transaminasas (TGO, TGP) o GGT en algunos pacientes tratados con Quetiapina. Estos aumentos generalmente fueron reversibles sin que fuera necesario interrumpir el tratamiento con ROSTRUM.

Durante el tratamiento con Quetiapina, se han observado aumentos limitados de los niveles de triglicéridos y de colesterol total medidos sin ayuno previo.

El tratamiento con Quetiapina produjo ligeras disminuciones relacionadas con la dosis de los niveles de hormonas tiroideas, en particular T<sub>4</sub> total y libre, independientemente de la duración del tratamiento.

Al igual que con otros antipsicóticos, Quetiapina puede causar prolongación del intervalo de QTc, pero en estudios clínicos, esto no se asoció con aumentos persistentes (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### Trastornos cardíacos

Frecuencia desconocida: cardiomiopatía y miocarditis

#### Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Frecuencia desconocida: vasculitis cutánea.



### ***Experiencia posterior a la comercialización***

Se han observado distintos efectos adversos desde la introducción de quetiapina al mercado farmacéutico: reacciones anafilácticas, piernas inquietas, y leucopenia/neutropenia. Si un paciente disminuye su recuento de glóbulos blancos se debe evaluar la suspensión del tratamiento.

Otros efectos adversos observados, pero sin aparente relación causal, fueron: cardiomiopatía, hiponatremia, miocarditis, rabdomiólisis, SIADH, y síndrome de Stevens-Johnson.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

En los estudios clínicos se ha observado sobrevida con sobredosis aguda de hasta 30 g de quetiapina. En un estudio clínico se ha observado un caso de muerte siguiendo una dosis de 13,6 g de quetiapina. En general, los signos y síntomas comunicados correspondieron a una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del medicamento, es decir, somnolencia, sedación, taquicardia e hipotensión.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular severa preexistente pueden tener un riesgo aumentado de complicaciones por sobredosis. Se ha comunicado un caso de hipokalemia y bloqueo AV de primer grado asociados con una sobredosis de 9,6 g de quetiapina. En la experiencia post marketing ha habido muy raros casos de sobredosis de quetiapina sola asociados con muerte, coma o prolongación del QT.

No existe un antídoto específico de quetiapina. En casos de intoxicación severa, debe considerarse la posibilidad de que otros medicamentos estén implicados, por lo que se recomienda la aplicación de procedimientos médicos intensivos, tales como establecer y mantener vías respiratorias abiertas, garantizar una oxigenación y ventilación adecuadas y supervisar y apoyar el aparato cardiovascular.

Debe mantenerse estrecho control médico hasta que el paciente se recupere.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

**Esta especialidad medicinal está libre de gluten.**

### **PRESENTACIÓN**

Envases con 10, 20, 30, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: .../.../...

**FORMA DE CONSERVACIÓN**

- Conservar entre 15 y 30 °C, proteger de la humedad.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA  
NACIÓN

Certificado N° 55.092

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-62380921- CASASCO - Prospectos ROSTRUM - Certificado N55.092

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.07.10 09:35:42 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.07.10 09:35:43 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**ROSTRUM XR**  
**QUETIAPINA (COMO FUMARATO), 50, 200, 300 y 400 mg**  
*Comprimidos recubiertos de acción prolongada*

**Venta Bajo Receta Archivada**

**Industria Argentina**

**FÓRMULAS**

**Cada comprimido recubierto de acción prolongada x 50 mg. contiene:**

Quetiapina (como fumarato) 50,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 110,000 mg, Lactosa 171,235 mg, Povidona K-30 44,600 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa K4 148,500 mg, Estearato de magnesio 7,700 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E15 3,300 mg, Polietilenglicol 6000 1,4 mg, Bióxido de titanio 3,13 mg, Talco 14,150 mg, Óxido de hierro amarillo 0,160 mg, Óxido de hierro rojo 0,230 mg.

**Cada comprimido recubierto de acción prolongada x 200 mg. contiene:**

Quetiapina (como fumarato) 200,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 120,000 mg, Lactosa 67,340 mg, Povidona K-30 48,800 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa K4 114,00 mg, Estearato de magnesio 8,400 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E15 4,47 mg, Polietilenglicol 6000 1,88 mg, Bióxido de titanio 4,2 mg, Talco 16,350 mg, Óxido de hierro amarillo 0,300 mg.

**Cada comprimido recubierto de acción prolongada x 300 mg. contiene:**

Quetiapina (como fumarato) 300,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 150,000 mg, Lactosa 37,860 mg, Povidona K-30 68,500 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa K4 127,500 mg, Estearato de magnesio 10,500 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E15 5,588 mg, Polietilenglicol 6000 2,35 mg, Bióxido de titanio 5,573 mg, Talco 16,688 mg, Óxido de hierro amarillo 0,053 mg.

**Cada comprimido recubierto de acción prolongada x 400 mg. contiene**

Quetiapina (como fumarato) 400,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 160,000 mg, Lactosa 45,88 mg, Povidona K-30 29,2 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa K4 96,00 mg, Estearato de magnesio 9,60 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa E15 6,705 mg, Polietilenglicol 6000 2,82 mg, Bióxido de titanio 6,75 mg, Talco 6,525 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antipsicótico.

## INDICACIONES

**ROSTRUM XR** es un antipsicótico atípico indicado en:

- *Tratamiento de la esquizofrenia:* Adultos: la eficacia de quetiapina de acción prolongada fue establecida en un estudio de 6 semanas y en otro ensayo de mantenimiento en pacientes con esquizofrenia, así como en otros 3 estudios de 6 semanas de duración.
- *Tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I, sea como monoterapia o como adyuvante con litio o divalproato:* Adultos: la eficacia fue establecida con quetiapina de acción prolongada en un estudio de 3 semanas en pacientes con episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I así como en 2 estudios de 12 semanas con monoterapia y otro estudio de 3 semanas con quetiapina como co-tratamiento en pacientes con episodios maníacos asociados con trastorno bipolar I.
- *Tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados con el desorden bipolar:* Adultos: la eficacia fue establecida con quetiapina de acción prolongada en un estudio de 8 semanas en pacientes con desorden bipolar I o II, así como en 2 estudios de 8 semanas con quetiapina en pacientes con trastorno bipolar I o II.
- *Tratamiento de mantenimiento del desorden bipolar I asociado al litio o divalproato:* Adultos: la eficacia fue establecida con quetiapina en 2 estudios de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar I.
- *Tratamiento adyuvante del desorden depresivo mayor (MDD):* Adultos: la eficacia como adyuvante con antidepresivos fue establecida en 2 estudios de 6 semanas en pacientes con MDD que presentaban una respuesta inadecuada al antidepresivo solo.

## ACCIÓN FARMACOLÓGICA

### *Esquizofrenia*

Quetiapina es un antipsicótico atípico que actúa sobre una gran variedad de receptores de neurotransmisores.

quetiapina muestra una mayor afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT<sub>2</sub>) que por los de dopamina D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>. Quetiapina también muestra una gran afinidad por los receptores histaminérgicos y adrenérgicos  $\alpha_1$ , con menor afinidad por los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ , y ninguna afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos o los receptores de benzodiazepinas. quetiapina es activa

en las pruebas de actividad antipsicótica, por ejemplo, la prueba de evitación condicionada.

Los resultados de estudios en animales de experimentación para predecir el riesgo de síntomas extrapiramidales (SEP) revelaron que quetiapina produce solamente una ligera catalepsia en dosis efectivas para bloquear los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, que quetiapina provoca una disminución selectiva de la despolarización en neuronas dopaminérgicas mesolímbicas A<sub>10</sub> versus las nigroestriadas A<sub>9</sub> involucradas en la función motora y que quetiapina evidencia riesgo mínimo de distonía en monos tratados con neurolépticos.

Tres estudios clínicos controlados con placebo, incluido uno en el que se utilizó un rango de dosificación de quetiapina de 75 a 750 mg/día, no se identificó diferencia entre quetiapina y placebo en cuanto a la incidencia de SEP o al uso concomitante de anticolinérgicos.

Quetiapina no produce aumentos sostenidos de prolactina. Al finalizar un estudio clínico en el que se administraron dosis fijas múltiples, no hubo diferencias en los niveles de prolactina entre los pacientes tratados con quetiapina, dentro de los límites de dosis recomendados, y los pacientes tratados con placebo.

En estudios clínicos se ha demostrado que quetiapina es eficaz en el tratamiento de los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia. En un estudio clínico comparativo contra clorpromacina y dos contra haloperidol, quetiapina demostró eficacia similar a corto plazo.

#### *Manía bipolar*

La mediana de la dosis de quetiapina administrada en la última semana a pacientes con respuesta positiva al tratamiento en los tres ensayos de eficacia fue de aproximadamente 600 mg y el 85% de los pacientes que responden al tratamiento estaban en un rango de dosis de 400 a 800 mg/día.

### **FARMACOCINÉTICA**

Luego de la administración de quetiapina en dosis múltiples hasta una dosis total diaria de 800 mg, administrada en dosis divididas, la concentración plasmática de quetiapina y N-desalquil-quetiapina, el principal metabolito activo de la quetiapina, fueron proporcionales a la dosis diaria total. Es predecible la acumulación con dosis múltiples. El área bajo la curva (ABC) y la concentración máxima (C<sub>max</sub>) media estable de la N-desalquil-quetiapina son de aproximadamente el 21-27% y 46-56%, con respecto a las observadas para la quetiapina. La eliminación de la quetiapina se realiza principalmente mediante metabolismo hepático. La vida media terminal promedio es de aproximadamente 7 horas para la quetiapina y de 9 a 12 horas para la N-desalquil-

quetiapina, dentro del rango clínico de dosificación. Se espera alcanzar concentraciones estables dentro de los dos días de dosificación. No es probable que **ROSTRUM XR** interfiera con el metabolismo de fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P450.

**Absorción:** el fumarato de quetiapina alcanza las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 6 horas después de la administración. La quetiapina de acción prolongada administrada una vez al día en estado de equilibrio tiene una biodisponibilidad comparable a una droga diaria total equivalente de quetiapina acción prolongada administrada en forma dividida, dos veces al día. Se ha observado que una comida rica en grasas (aproximadamente 800 a 1000 calorías) produce aumentos estadísticamente significativos en la  $C_{max}$  y el ABC (44% al 52% y del 20% al 22%, respectivamente, para los comprimidos de 50 mg y 300 mg). En comparación, una comida liviana (aproximadamente 300 calorías) no tuvo efecto significativo en la  $C_{max}$  o el ABC de la quetiapina. Se recomienda que **ROSTRUM XR** sea ingerido sin alimentos o con una comida liviana (ver "Posología y Modo de Administración").

**Distribución:** la quetiapina se distribuye ampliamente en todo el cuerpo con un volumen aparente de distribución de  $10 \pm 4$  l/kg. Se une en un 83% a las proteínas plasmáticas en concentraciones terapéuticas. In vitro, la quetiapina no afectó la unión de warfarina o diazepam a la albúmina sérica humana. A su vez, ni la warfarina ni el diazepam alteraron la unión de la quetiapina.

**Metabolismo y eliminación:** después de una dosis oral única de  $^{14}C$ -quetiapina, menos del 1% de la dosis administrada fue excretada como droga inalterada, indicando que la quetiapina es altamente metabolizada. Aproximadamente el 73% y 20% de la dosis se recuperó en la orina y heces, respectivamente. De la fracción de dosis promedio de quetiapina libre y de su principal metabolito activo, menos del 5% se excreta en la orina.

La quetiapina es ampliamente metabolizada por el hígado. Las principales vías metabólicas son la sulfoxidación para el metabolito sulfóxido y la oxidación para el metabolito ácido principal; ambos metabolitos son farmacológicamente inactivos. Estudios *in vitro* que utilizan microsomas de hígado humano revelaron que la isoenzima del citocromo P450 3A está involucrada en el metabolismo de la quetiapina a su principal metabolito sulfóxido, aunque inactivo, y a su metabolito activo N-desalquilquetiapina.

**Sexo:** no existe efecto por sexo sobre la farmacocinética de la quetiapina.

**Raza:** no existe efecto por raza sobre la farmacocinética de la quetiapina.

**Hábito de fumar:** fumar no tiene efecto sobre la clearance oral de la quetiapina.

**Insuficiencia renal:** los pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina  $[CL_{cr}] = 10-30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ,  $n = 8$ ) tuvieron un clearance oral medio un 25% más bajo que los sujetos normales ( $CL_{cr} > 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ,  $n = 8$ ), pero las concentraciones plasmáticas de quetiapina en sujetos con insuficiencia renal estuvieron dentro del rango de concentraciones observadas en sujetos normales que recibieron la misma dosis. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes.

**Insuficiencia hepática:** los pacientes con deterioro hepático ( $n = 8$ ) tuvieron un clearance oral medio de quetiapina un 30% más bajo que los sujetos normales. En 2 de los 8 pacientes con deterioro hepático, el ABC y la  $C_{max}$  fueron 3 veces más altos que los generalmente observados en sujetos sanos. Debido a que la quetiapina es ampliamente metabolizada por el hígado, se esperan niveles plasmáticos más altos en la población con deterioro hepático, y puede necesitarse un ajuste de la dosificación. (ver "Posología y Modo de Administración").

### **Información sobre la seguridad preclínica**

#### ***Estudios de toxicidad aguda***

Quetiapina tiene una baja toxicidad aguda. Los hallazgos en ratones y ratas después de la administración oral (500 mg/kg) o intraperitoneal (100 mg/kg) fueron característicos de un medicamento neuroléptico eficaz y abarcaron: disminución de la actividad motora, ptosis, pérdida del reflejo de enderezamiento, presencia de líquido alrededor de la boca y convulsiones.

#### ***Estudios de toxicidad en la administración repetida***

En estudios de dosis múltiples realizados en ratas, perros y monos, quetiapina produjo los efectos esperados de un medicamento antipsicótico sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, sedación con dosis bajas y temblor, convulsiones o postración con la exposición a dosis altas).

La hiperprolactinemia, inducida por la actividad antagonista de quetiapina o de sus metabolitos a nivel de los receptores dopaminérgicos  $D_2$ , varió entre especies, pero fue más pronunciada en ratas; se observó una variedad de efectos a consecuencia de esto en el estudio de 12 meses, tales como hiperplasia mamaria, aumento del peso de la hipófisis, disminución del peso del útero y aceleración del crecimiento de las hembras.

En ratones, ratas y monos, se observaron efectos morfológicos y funcionales reversibles sobre el hígado, compatibles con la inducción de enzimas hepáticas.

En ratas y monos se observaron hipertrofia de las células foliculares tiroideas y cambios concomitantes de las concentraciones plasmáticas de hormona tiroidea.



La pigmentación de distintos tejidos, en particular la tiroides, no se asoció con efectos morfológicos ni funcionales.

En perros, ocurrieron aumentos transitorios de la frecuencia cardíaca, sin efecto alguno sobre la presión arterial.

Las cataratas triangulares posteriores que se observaron después de 6 meses en perros con la dosis de 100 mg/kg/día fueron compatibles con la inhibición de la biosíntesis del colesterol en el cristalino. No se observaron cataratas en monos *Cynomolgus* tratados con dosis de hasta 225 mg/kg/día, ni en roedores. La supervisión realizada durante los estudios clínicos en el ser humano no reveló opacidades de la córnea relacionadas con el medicamento.

No se observaron evidencias de neutropenia ni de agranulocitosis en ninguno de los estudios de toxicidad.

#### ***Estudios de carcinogénesis***

En el estudio realizado en ratas (dosis de 0, 20, 75 y 250 mg/kg/día), la incidencia de adenocarcinomas mamarios aumentó con todas las dosis en ratas hembras, a raíz de la hiperprolactinemia prolongada.

En ratas (250 mg/kg/día) y ratones (250 y 750 mg/kg/día) machos, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas benignos de las células foliculares tiroideas, compatible con los mecanismos conocidos propios de los roedores y resultantes de un aumento de la depuración hepática de tiroxina.

#### ***Estudios sobre la reproducción***

Si bien en ratas se observaron efectos relacionados con los niveles elevados de prolactina (reducción marginal de la fertilidad de los machos y pseudogestación, prolongación de los períodos de diestro, aumento del intervalo antes del coito y reducción de la tasa de gestación), éstos no se aplican directamente a los seres humanos debido a las diferencias existentes entre las especies en cuanto al control hormonal de la reproducción.

Quetiapina no evidenció efectos teratogénicos.

#### ***Estudios de mutagénesis***

Los estudios sobre toxicidad genética realizados con quetiapina demuestran que no es un medicamento mutagénico ni clastogénico.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Instrucciones importantes de administración**

Los comprimidos ROSTRUM XR deben tragarse enteros y no divididos, masticados ni triturados.

Se recomienda tomar ROSTRUM XR sin alimentos o con una comida ligera (de aproximadamente 300 calorías).

ROSTRUM XR debe administrarse una vez al día, preferiblemente por la noche.

### Posología recomendada

La dosis inicial recomendada, la titulación, el rango de dosis y la dosis máxima de ROSTRUM XR para cada indicación aprobada se muestran en la Tabla 1 a continuación. Después de la posología inicial, se pueden realizar ajustes hacia arriba o hacia abajo, si fuera necesario, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente.

Tabla 1: Posología recomendada para ROSTRUM XR

Indicación	Dosis inicial y titulación	Dosis recomendada	Dosis máxima
Esquizofrenia – Adultos	Día 1: 300 mg/día Se pueden realizar aumentos en la dosis a intervalos tan cortos como 1 día y en incrementos de hasta 300 mg/día	400-800 mg/día	800 mg/día
Esquizofrenia – Adolescentes (13 a 17 años de edad)	Día 1: 50 mg/día Día 2: 100 mg/día Día 3: 200 mg/día Día 4: 300 mg/día Día 5: 400 mg/día	400-800 mg/día	800 mg/día
Mantenimiento de esquizofrenia – Monoterapia – Adultos	No aplicable	400-800 mg/día	800 mg/día
Trastorno bipolar I maníaco o mixto - Monoterapia aguda o complementada con litio o divalproex - Adultos	Día 1: 300 mg/día Día 2: 600 mg/día Día 3: entre 400 y 800 mg/día	400-800 mg/día	800 mg/día
Trastorno bipolar I, maníaco – Monoterapia aguda – Niños y adolescentes (10 a 17 años de edad)	Día 1: 50 mg/día Día 2: 100 mg/día Día 3: 200 mg/día Día 4: 300 mg/día Día 5: 400 mg/día	400-600 mg/día	600 mg/día
Trastorno bipolar, Episodios depresivos – Adultos	Día 1: 50 mg/día Día 2: 100 mg/día Día 3: 200 mg/día Día 4: 300 mg/día	300 mg/día	300 mg/día
Mantenimiento trastorno bipolar I – Complemento de litio o divalproex - Adultos	No aplicable	400-800 mg/día	800 mg/día
Trastorno depresivo mayor – Terapia adyuvante con Antidepresivos - Adultos	Día 1: 50 mg/día Día 2: 50 mg/día Día 3: 150 mg/día	150-300 mg/día	300 mg/día

## **Tratamiento de mantenimiento para la esquizofrenia y el trastorno bipolar I**

*Tratamiento de mantenimiento:* los pacientes deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento y la dosis adecuada para dicho tratamiento.

### *Modificaciones de dosis en pacientes de edad avanzada*

Se debe considerar una tasa más baja de titulación de la dosis y una dosis objetivo más baja en los ancianos y en los pacientes que están debilitados o que tienen una predisposición a reacciones hipotensas. Cuando se indique, la escalada de dosis debe realizarse con precaución en estos pacientes.

Los pacientes de edad avanzada deben comenzar con ROSTRUM XR 50 mg/día y la dosis puede aumentarse en incrementos de 50 mg/día, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente individual.

### *Modificaciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática*

Los pacientes con insuficiencia hepática deben comenzar con ROSTRUM XR 50 mg/día. La dosis se puede aumentar diariamente en incrementos de 50 mg/día hasta una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente.

### *Modificaciones de dosis cuando se usa con inhibidores de CYP3A4*

La dosis de ROSTRUM XR debe reducirse a un sexto de la dosis original cuando se medica junto con un potente inhibidor de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, indinavir, ritonavir, nefazodona, etc.). Cuando se suspende el inhibidor de CYP3A4, la dosis de ROSTRUM XR debe aumentarse 6 veces.

### *Modificaciones de dosis al utilizarse con inductores CYP3A4*

La dosis de ROSTRUM XR debe aumentarse hasta 5 veces la dosis original cuando se usa en combinación con un tratamiento crónico (por ejemplo, mayor de 7 a 14 días) de un inductor potente de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan, etc.). La dosis debe ajustarse en función de la respuesta clínica y la tolerancia del paciente individual. Cuando se suspende el inductor CYP3A4, la dosis de ROSTRUM XR debe reducirse al nivel original dentro de 7-14 días.

### *Reinicio del tratamiento en pacientes previamente descontinuados*

Aunque no hay datos para abordar específicamente el reinicio del tratamiento, se recomienda que, al reiniciar la terapia de los pacientes que no han tomado ROSTRUM XR durante más de una semana, se siga con el programa de posología inicial. Al reiniciar pacientes que no han tomado ROSTRUM XR durante menos de una semana, es posible que no se requiera un aumento gradual de la dosis y que se pueda reiniciar la dosis de mantenimiento.

Cambio de pacientes desde comprimidos ROSTRUM hacia comprimidos ROSTRUM XR.

Los pacientes que están siendo tratados actualmente con ROSTRUM (formulación de liberación inmediata) pueden cambiarse a ROSTRUM XR, a la dosis diaria total equivalente tomada una vez al día. Pueden necesitarse ajustes de dosis individuales.

#### *Cambio desde antipsicóticos*

No hay datos recopilados sistemáticamente para abordar de manera específica el cambio de pacientes desde otros antipsicóticos hacia ROSTRUM XR, o sobre la administración concomitante con otros antipsicóticos. Si bien la interrupción inmediata del tratamiento antipsicótico anterior puede ser aceptable para algunos pacientes, la interrupción gradual puede ser más apropiada para otros. En todos los casos, se debe minimizar el período de administración de antipsicóticos superpuestos. Al cambiar a los pacientes desde antipsicóticos depot, si es médicamente apropiado, debe iniciarse la terapia con ROSTRUM XR en lugar de la siguiente inyección programada. La necesidad de continuar con la medicación para el síndrome extrapiramidal existente debe reevaluarse periódicamente.

## **CONTRAINDICACIONES**

**ROSTRUM XR** está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes de este producto. Se han informado reacciones anafilácticas en pacientes tratados con quetiapina.

**ROSTRUM XR** está contraindicado con la administración concomitante de inhibidores del citocromo P4503A4, tales como inhibidores de las proteasas del VIH, antifúngicos de tipo Azol, eritromicina, claritromicina y nefezadona.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia**

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. El análisis de 17 ensayos controlados con placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que tomaban medicamentos antipsicóticos atípicos, reveló un riesgo de muerte en pacientes tratados con fármacos de entre 1.6 y 1.7 veces el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un ensayo controlado típico de 10 semanas, la tasa de mortalidad en pacientes tratados con fármacos fue de aproximadamente 4.5%, en comparación con una tasa de aproximadamente 2.6% en el grupo de placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de

ellas parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía).

Los estudios observacionales sugieren que, de manera similar a los antipsicóticos atípicos, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. La medida en que los hallazgos de aumento de la mortalidad en los estudios observacionales pueden atribuirse al fármaco antipsicótico en oposición a algunas características de los pacientes no está clara. ROSTRUM XR no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia.

### **Pensamientos y comportamientos suicidas en adolescentes y adultos jóvenes**

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD, por sus siglas en inglés), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideas y comportamientos suicidas (tendencias suicidas) o cambios inusuales en el comportamiento, estén o no tomando medicamentos antidepresivos, y este riesgo puede persistir hasta que ocurra una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos en sí mismos son los predictores más fuertes de suicidio. Sin embargo, ha existido una preocupación de larga data de que los antidepresivos pueden cumplir un rol de inducir el empeoramiento de la depresión y la aparición de suicidio en ciertos pacientes durante las primeras fases del tratamiento. Los análisis agrupados de ensayos controlados con placebo a corto plazo de medicamentos antidepresivos (ISRS y otros) mostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de pensamiento y comportamiento suicidas (tendencias suicidas) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años) con trastorno depresivo mayor (MDD) y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con placebo en adultos mayores de 24 años; hubo una reducción con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años o mayores.

Los análisis agrupados de ensayos controlados con placebo en niños y adolescentes con MDD, trastorno obsesivo compulsivo (TOC) u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 ensayos a corto plazo de 9 fármacos antidepresivos en más de 4.400 pacientes. Los análisis agrupados de ensayos controlados con placebo en adultos con MDD u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 ensayos a corto plazo (duración media de 2 meses) de 11 fármacos antidepresivos en más de 77.000 pacientes. Hubo una variación considerable en el riesgo de suicidio entre los fármacos, pero una tendencia hacia un aumento en los pacientes más jóvenes para casi todos los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de suicidio entre las diferentes indicaciones, con la mayor incidencia en MDD. Sin embargo, las

diferencias de riesgo (fármaco frente a placebo) fueron relativamente estables dentro de los estratos de edad y entre las indicaciones. Estas diferencias de riesgo (diferencia de fármaco-placebo en el número de casos de suicidio por 1000 pacientes tratados) se proporcionan en la Tabla 2.

**Tabla 2: Diferencia entre fármacos y placebo en el número de casos de suicidio por 1000 pacientes tratados**

Rango de edad	Diferencia de fármacos-placebo en el número de casos de suicidio por 1000 pacientes tratados
---	Incrementos en comparación con placebo
<18	14 casos adicionales
18-24	5 casos adicionales
---	Disminuciones en comparación con placebo
25-64	1 caso menos
≥65	6 casos menos

No se produjeron suicidios en ninguno de los ensayos pediátricos. Hubo suicidios en los ensayos de adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a una conclusión sobre el efecto del fármaco en el suicidio.

Se desconoce si el riesgo de suicidio se extiende al uso a largo plazo, es decir, más allá de varios meses. Sin embargo, hay pruebas sustanciales de ensayos de mantenimiento controlados con placebo en adultos con depresión de que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión.

Todos los pacientes tratados con antidepresivos por cualquier indicación deben ser monitoreados apropiadamente y observados de cerca por empeoramiento clínico, tendencias suicidas y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses de un ciclo de tratamiento farmacológico, o en momentos de cambios de dosis, ya sea respecto a aumentos o disminuciones.

Se informaron síntomas de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía, en pacientes adultos y pediátricos que también reciben tratamiento con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor, así como para otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas. Aunque no se ha establecido un vínculo causal entre la aparición de tales síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la preocupación de que tales síntomas puedan ser precursores de tendencias suicidas emergentes.

Se debe considerar la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluida la posible interrupción de la medicación, en pacientes cuya depresión es persistentemente peor o que experimentan tendencias suicidas emergentes o síntomas que pueden ser precursores de un empeoramiento de la depresión o de las tendencias suicidas, especialmente si estos síntomas son severos, abruptos en el inicio, o no eran parte de los síntomas de presentación del paciente.

Las familias y los cuidadores de pacientes que reciben tratamiento con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, deben ser alertados sobre la necesidad de controlar a los pacientes para detectar la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento y otros síntomas descritos anteriormente, así como la aparición de tendencias suicidas, y sobre la importancia de informar tales síntomas de inmediato a los proveedores de atención médica. Dicho monitoreo debe incluir la observación diaria por parte de las familias y los cuidadores. Las recetas de quetiapina XR deben escribirse para la menor cantidad de comprimidos compatibles con el buen manejo del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

**Detección de pacientes con trastorno bipolar:** un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. En general, se cree (aunque no se ha establecido en ensayos controlados) que tratar dicho episodio con un antidepresivo solo puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de trastorno bipolar.

Se desconoce si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa dicha conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, incluido quetiapina XR, los pacientes con síntomas depresivos deben ser examinados adecuadamente para determinar si están en riesgo de presentar trastorno bipolar. Dicha evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

**Reacciones adversas cerebrovasculares, incluido el accidente cerebrovascular, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia**

En los ensayos controlados con placebo con risperidona, aripiprazol y olanzapina en sujetos de edad avanzada con demencia, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluyendo muertes, en comparación con los sujetos tratados con placebo. ROSTRUM XR no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia.

### **Síndrome neuroléptico maligno (SNM)**

Se ha informado acerca de un complejo de síntomas potencialmente fatales, a veces denominado síndrome neuroléptico maligno (SNM) en asociación con la administración de fármacos antipsicóticos, incluida la quetiapina. Se han notificado casos raros de SNM con quetiapina. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autónoma (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir creatina fosfoquinasa elevada, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

La evaluación diagnóstica de pacientes con este síndrome es complicada. Para llegar a un diagnóstico, es importante excluir los casos en que la presentación clínica incluye tanto enfermedades médicas graves (por ejemplo, neumonía, infección sistémica, etc.) como signos y síntomas extrapiramidales (EPS, por sus siglas en inglés) no tratados o tratados de manera inadecuada. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre medicamentosa y patología primaria del sistema nervioso central (SNC).

El manejo del SNM debe incluir: 1) la interrupción inmediata de los fármacos antipsicóticos y otros fármacos que no son esenciales para la terapia concurrente; 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico; y 3) tratamiento de cualquier problema médico grave concomitante para el cual haya tratamientos específicos disponibles. No existe un acuerdo general sobre los regímenes de tratamiento farmacológico específicos para el SNM.

Si un paciente requiere tratamiento con medicamentos antipsicóticos después de la recuperación del SNM, se debe considerar cuidadosamente la posible reintroducción de la terapia con medicamentos. El paciente debe ser monitoreado cuidadosamente ya que se han reportado recurrencias del SNM.

### **Cambios metabólicos**

Los fármacos antipsicóticos atípicos se han asociado con cambios metabólicos que incluyen hiperglucemia/diabetes mellitus, dislipidemia y aumento de peso corporal. Si bien se ha demostrado que todos los medicamentos de la clase producen algunos cambios metabólicos, cada medicamento tiene su propio perfil de riesgo específico. En algunos pacientes, se observó un empeoramiento de más de uno de los parámetros metabólicos de peso, glucosa en sangre y lípidos en estudios clínicos. Los cambios en estos perfiles metabólicos deben manejarse según sea clínicamente apropiado.

#### *Hiperglucemia y diabetes mellitus*

Se ha informado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos



atípicos, incluida la quetiapina. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías de glucosa se complica por la posibilidad de un mayor riesgo de fondo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la incidencia creciente de diabetes mellitus en la población general. Dados estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia no se entiende completamente. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. No se dispone de estimaciones precisas del riesgo de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que se inician con antipsicóticos atípicos deben controlarse regularmente para detectar un empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que están comenzando el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de glucosa en sangre en ayunas al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser monitoreado para detectar síntomas de hiperglucemia, incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió cuando se suspendió el antipsicótico atípico; sin embargo, algunos pacientes requirieron la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de la interrupción del fármaco sospechoso.

*Adultos:*

**Tabla 3: Proporción de glucosa en ayunas de pacientes que cambian a  $\geq 126$  mg/dL en estudios controlados con placebo a corto plazo ( $\leq 12$  semanas)<sup>1</sup>**

<b>Analito de laboratorio</b>	<b>Cambio de categoría (al menos una vez desde el inicio)</b>	<b>Brazo de tratamiento</b>	<b>N</b>	<b>Pacientes n (%)</b>
Glucosa en ayuno	Normal a alto (<100 mg/dL a $\geq 126$ mg/dL)	quetiapina	2907	71 (2.4%)
		Placebo	1346	19 (1.4%)
	Límite a alto ( $\geq 100$ mg/dL y <126 mg/dL a $\geq 126$ mg/dL)	quetiapina	572	67 (11.7%)
		Placebo	279	33 (11.8%)

<sup>1</sup> incluye datos de quetiapina y quetiapina XR.

En un ensayo de 24 semanas (controlado de forma activa, 115 pacientes tratados con quetiapina) diseñado para evaluar el estado glucémico con pruebas de tolerancia oral a la glucosa de todos los pacientes, en la semana 24 la incidencia del nivel de glucosa posterior al desafío de glucosa  $\geq 200$  mg/dL fue 1.7% y la incidencia de un nivel de glucosa en sangre en ayunas  $\geq 126$  mg/dL fue 2.6%. El cambio medio en la glucosa en ayunas desde el inicio fue de 3.2 mg/dL y el cambio medio en la glucosa a las 2 horas desde el inicio fue de -1.8 mg/dL para la quetiapina.

En 2 ensayos clínicos de abstinencia aleatorizados controlados con placebo a largo plazo para el mantenimiento del trastorno bipolar I, exposición media de 213 días para quetiapina (646 pacientes) y 152 días para placebo (680 pacientes), el cambio promedio en glucosa desde el inicio fue +5.0 mg/dL para quetiapina y -0.05 mg/dL para placebo. La tasa ajustada a la exposición de cualquier nivel aumentado de glucosa en sangre ( $\geq 126$  mg/dL) para pacientes más de 8 horas desde una comida (sin embargo, algunos pacientes pueden no haber sido excluidos de la ingesta de calorías por los líquidos durante el período de ayuno) fue de 18.0 por 100 años-paciente para quetiapina (10.7% de pacientes; n=556) y 9.5 para placebo por 100 años-paciente (4.6% de pacientes; n=581).

La Tabla 4 muestra el porcentaje de pacientes con cambios en la glucosa en sangre a  $\geq 126$  mg/dL desde el valor basal normal en los ensayos de terapia adjunta de MDD por dosis.

**Tabla 4: Porcentaje de pacientes con cambios desde el valor basal normal en glucosa en sangre a  $\geq 126$  mg/dL (supuesto ayuno) en ensayos de terapia adjunta de MDD por dosis.**

<b>Analito de laboratorio</b>	<b>Brazo de tratamiento</b>	<b>N</b>	<b>Pacientes n (%)</b>
Glucosa en sangre $\geq 126$ mg/dL	quetiapina XR 150 mg	280	19 (7%)
	quetiapina XR 300 mg	269	32 (12%)
	Placebo	277	17 (6%)

#### *Niños y adolescentes*

La seguridad y la eficacia de quetiapina XR están respaldadas por estudios de quetiapina en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad. En un estudio de monoterapia con quetiapina XR controlado con placebo (duración de 8 semanas) en niños y adolescentes (10-17 años de edad) con depresión bipolar, en el que no se estableció la eficacia, el cambio medio en los niveles de glucosa en ayunas para quetiapina XR (n=60) en comparación con placebo (n=62) fue de 1.8 mg/dL frente a 1.6 mg/dL. En este estudio, no hubo pacientes en los grupos quetiapina XR o tratados

con placebo con un nivel basal de glucosa en ayunas normal (<100 mg/dL) que tuvieron un aumento en el nivel de glucosa en sangre  $\geq 126$  mg/dL. Hubo un paciente en el grupo quetiapina XR con un nivel de glucosa basal límite en ayunas ( $\geq 100$  mg/dL y <126 mg/dL) que tuvo un aumento en el nivel de glucosa en sangre de >126 mg/dL en comparación con cero pacientes en el grupo placebo.

En un estudio de monoterapia con quetiapina controlado con placebo en pacientes adolescentes (13-17 años de edad) con esquizofrenia (duración de 6 semanas), el cambio medio en los niveles de glucosa en ayunas para quetiapina (n=138) en comparación con placebo (n=67) fue -0.75 mg/dL frente a -1.70 mg/dL. En un estudio de monoterapia con quetiapina controlado con placebo en niños y adolescentes (10-17 años de edad) con manía bipolar (3 semanas de duración), el cambio medio en el nivel de glucosa en ayunas para quetiapina (n=170) en comparación con el placebo (n=81) fue 3.62 mg/dL frente a -1.17 mg/dL. Ningún paciente en ninguno de los estudios con un nivel basal normal de glucosa en ayunas (<100 mg/dL) o un nivel basal límite de glucosa en ayunas ( $\geq 100$  mg/dL y <126 mg/dL) presentó un nivel de glucosa en sangre de  $\geq 126$  mg/dL.

#### *Dislipidemia*

##### *Adultos*

La Tabla 5 muestra el porcentaje de pacientes con cambios en el colesterol y los triglicéridos desde el valor basal por indicación en ensayos clínicos con quetiapina XR.

**Tabla 5: Porcentaje de pacientes adultos con cambios en el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol HDL desde valor basal hasta los niveles clínicamente significativos por indicación.**

<b>Analito de laboratorio</b>	<b>Indicación</b>	<b>Brazo de tratamiento</b>	<b>N</b>	<b>Pacientes n (%)</b>
Colesterol total $\geq 240$ mg/dL	Esquizofrenia <sup>1</sup>	quetiapina XR	718	67 (9%)
		Placebo	232	21 (9%)
	Depresión bipolar <sup>2</sup>	quetiapina XR	85	6 (7%)
		Placebo	106	3 (3%)
	Manía bipolar <sup>3</sup>	quetiapina XR	128	9 (7%)
		Placebo	134	5 (4%)
	Trastorno depresivo mayor (terapia adjunta) <sup>1</sup>	quetiapina XR	420	67 (16%)
		Placebo	213	15 (7%)
Triglicéridos $\geq 200$ mg/dL	Esquizofrenia <sup>1</sup>	quetiapina XR	659	118 (18%)
		Placebo	214	11 (5%)
	Depresión bipolar <sup>2</sup>	quetiapina XR	84	7 (8%)
		Placebo	93	7 (8%)
	Manía bipolar <sup>3</sup>	quetiapina XR	102	15 (15%)
		Placebo	125	8 (6%)

	Trastorno depresivo mayor (terapia adjunta) <sup>1</sup>	quetiapina XR	458	75 (16%)
		Placebo	223	18 (8%)
Colesterol LDL $\geq$ 160 mg/dL	Esquizofrenia <sup>1</sup>	quetiapina XR	691	47 (7%)
		Placebo	227	17 (8%)
	Depresión bipolar <sup>2</sup>	quetiapina XR	86	3 (4%)
		Placebo	104	2 (2%)
	Manía bipolar <sup>3</sup>	quetiapina XR	125	5 (4%)
		Placebo	135	2 (2%)
	Trastorno depresivo mayor (terapia adjunta) <sup>1</sup>	quetiapina XR	457	51 (11%)
		Placebo	219	21 (10%)
Colesterol HDL $\leq$ 40 mg/dL	Esquizofrenia <sup>1</sup>	quetiapina XR	600	87 (15%)
		Placebo	195	23 (12%)
	Depresión bipolar <sup>2</sup>	quetiapina XR	78	7 (9%)
		Placebo	83	6 (7%)
	Manía bipolar <sup>3</sup>	quetiapina XR	100	19 (19%)
		Placebo	115	15 (13%)
	Trastorno depresivo mayor (terapia adjunta) <sup>1</sup>	quetiapina XR	470	34 (7%)
		Placebo	230	19 (8%)

1. 6 semanas de duración

2. 8 semanas de duración

3. 3 semanas de duración

En los ensayos clínicos de quetiapina para la esquizofrenia, el porcentaje de pacientes con cambios en el colesterol y los triglicéridos desde niveles basales hasta los niveles clínicamente significativos fue del 18% (placebo: 7%) y 22% (placebo: 16%). Los parámetros de colesterol HDL y colesterol LDL no se midieron en estos estudios. En los ensayos clínicos de quetiapina para la depresión bipolar, el siguiente porcentaje de pacientes tuvo cambios desde niveles basales a niveles clínicamente significativos para los cuatro parámetros lipídicos medidos: colesterol total 9% (placebo: 6%); triglicéridos 14% (placebo: 9%); LDL-colesterol 6% (placebo: 5%) y HDL-colesterol 14% (placebo: 14%). Los parámetros lipídicos no se midieron en los estudios de manía bipolar.

La Tabla 6 muestra el porcentaje de pacientes en ensayos de terapia adyuvante de MDD con cambios clínicamente significativos en el colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL desde el nivel basal por dosis.

**Tabla 6: Porcentaje de pacientes con cambios en el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol HDL desde el nivel basal hasta los niveles clínicamente significativos en ensayos de terapia adyuvante de MDD por dosis.**

<b>Analito de laboratorio</b>	<b>Brazo de tratamiento<sup>1</sup></b>	<b>N</b>	<b>Pacientes n (%)</b>
Colesterol $\geq$ 240 mg/dL	quetiapina XR 150 mg	223	41 (18%)
	quetiapina XR 300 mg	197	26 (13%)
	Placebo	213	15 (7%)
Triglicéridos $\geq$ 200 mg/dL	quetiapina XR 150 mg	232	36 (16%)
	quetiapina XR 300 mg	226	39 (17%)
	Placebo	223	18 (8%)
Colesterol LDL $\geq$ 160 mg/dL	quetiapina XR 150 mg	242	29 (12%)
	quetiapina XR 300 mg	215	22 (10%)
	Placebo	219	21 (10%)
Colesterol HDL $\leq$ 40 mg/dL	quetiapina XR 150 mg	238	14 (6%)
	quetiapina XR 300 mg	232	20 (9%)
	Placebo	230	19 (8%)

<sup>1.</sup> 6 semanas de duración

### *Niños y adolescentes*

La seguridad y efectividad de quetiapina XR está respaldada por estudios de quetiapina en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad.

En un estudio de monoterapia con quetiapina XR controlado con placebo (duración de 8 semanas) en niños y adolescentes (10-17 años de edad) con depresión bipolar, en el que no se estableció la eficacia, el porcentaje de niños y adolescentes con cambios en el colesterol total ( $\geq$ 200 mg/dL), los triglicéridos ( $\geq$ 150 mg/dL), el colesterol LDL ( $\geq$ 130 mg/dL) y el colesterol HDL ( $\leq$ 40 mg/dL) desde el inicio hasta los niveles clínicamente significativos fueron: colesterol total 8% (7/83) para quetiapina XR frente a 6% (5/84) para placebo; triglicéridos 28% (22/80) para quetiapina XR frente a 9% (7/82) para placebo; LDL-colesterol 2% (2/86) para quetiapina XR frente a 4% (3/85) para placebo y HDL-colesterol 20% (13/65) para quetiapina XR frente a 15% (11/74) para placebo.

La Tabla 7 muestra el porcentaje de niños y adolescentes con cambios en el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol HDL desde el inicio hasta los niveles clínicamente significativos por indicación en ensayos clínicos con quetiapina en adolescentes (13-17 años) con esquizofrenia y en niños y adolescentes (10-17 años) con manía bipolar.

**Tabla 7: Porcentaje de niños y adolescentes con cambios en el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol HDL desde el inicio hasta los niveles clínicamente significativos por indicación.**

<b>Analito de laboratorio</b>	<b>Indicación</b>	<b>Brazo de tratamiento</b>	<b>N</b>	<b>Pacientes n (%)</b>
Colesterol	Esquizofrenia <sup>1</sup>	quetiapina	107	13 (12%)

total $\geq 200$ mg/dL	Manía bipolar <sup>2</sup>	Placebo	56	1 (2%)
		quetiapina	159	16 (10%)
Triglicéridos $\geq 150$ mg/dL	Esquizofrenia <sup>1</sup>	Placebo	66	2 (3%)
		quetiapina	103	17 (17%)
	Manía bipolar <sup>2</sup>	Placebo	51	4 (8%)
		quetiapina	149	32 (22%)
Colesterol LDL $\geq 130$ mg/dL	Esquizofrenia <sup>1</sup>	Placebo	60	8 (13%)
		quetiapina	112	4 (4%)
	Manía bipolar <sup>2</sup>	Placebo	60	1 (2%)
		quetiapina	169	13 (8%)
Colesterol HDL $\leq 40$ mg/dL	Esquizofrenia <sup>1</sup>	Placebo	74	4 (5%)
		quetiapina	104	16 (15%)
	Manía bipolar <sup>2</sup>	Placebo	54	10 (19%)
		quetiapina	154	16 (10%)
		Placebo	61	4 (7%)

<sup>1</sup>. 13-17 años, 6 semanas de duración

<sup>2</sup>. 10-17 años, 3 semanas de duración

#### *Aumento de peso*

Se han observado aumentos de peso en ensayos clínicos. Los pacientes que reciben quetiapina deben recibir un control regular del peso.

*Adultos:* la Tabla 8 muestra el porcentaje de pacientes adultos con un aumento de peso  $\geq 7\%$  del peso corporal por indicación.

**Tabla 8: Porcentaje de pacientes con aumento de peso  $\geq 7\%$  del peso corporal (adultos) por indicación**

Signo vital	Indicación	Brazo de tratamiento	N	Pacientes n (%)
Aumento de peso $\geq 7\%$ del peso corporal	Esquizofrenia <sup>1</sup>	quetiapina XR	907	90 (10%)
		Placebo	299	16 (5%)
	Manía bipolar <sup>2</sup>	quetiapina XR	138	7 (5%)
		Placebo	150	0 (0%)
	Depresión bipolar <sup>3</sup>	quetiapina XR	110	9 (8%)
		Placebo	125	1 (1%)
	Trastorno depresivo mayor (terapia adyuvante) <sup>1</sup>	quetiapina XR	616	32 (5%)
		Placebo	302	5 (2%)

<sup>1</sup>. 6 semanas de duración

<sup>2</sup>. 3 semanas de duración

<sup>3</sup>. 8 semanas de duración

En los ensayos de esquizofrenia, las proporciones de pacientes que cumplían un criterio de aumento de peso  $\geq 7\%$  del peso corporal se compararon en un grupo de cuatro ensayos clínicos controlados con placebo de 3 a 6 semanas, que revelaron una mayor incidencia estadísticamente significativa de aumento de peso para quetiapina (23%) en comparación con placebo (6%).

La Tabla 9 muestra el porcentaje de pacientes adultos con un aumento de peso  $\geq 7\%$  del peso corporal para MDD por dosis.

**Tabla 9: Porcentaje de pacientes con aumento de peso  $\geq 7\%$  del peso corporal en ensayos de terapia adyuvante de MDD por dosis (adultos)**

Signo vital	Brazo de tratamiento	N	Pacientes n (%)
Aumento de peso $\geq 7\%$ del peso corporal en terapia adyuvante de MDD	quetiapina XR 150 mg	309	10 (3%)
	quetiapina XR 300 mg	307	22 (7%)
	Placebo	302	5 (2%)

*Niños y adolescentes:* la seguridad y efectividad de quetiapina XR está respaldada por estudios de quetiapina en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad. En un ensayo clínico para quetiapina XR en niños y adolescentes (10-17 años de edad) con depresión bipolar, en el que no se estableció la eficacia, el porcentaje de pacientes con aumento de peso  $\geq 7\%$  del peso corporal en cualquier momento fue del 15% (14/92) para quetiapina XR frente a 10% (10/100) para placebo. El cambio medio en el peso corporal fue de 1.4 kg en el grupo quetiapina XR frente a 0.6 kg en el grupo placebo.

El aumento de peso fue mayor en pacientes de 10-12 años de edad en comparación con pacientes de 13-17 años de edad. El porcentaje de pacientes de 10-12 años de edad con aumento de peso  $\geq 7\%$  en cualquier momento fue del 28% (7/25) para quetiapina XR frente al 0% (0/28) para placebo. El porcentaje de pacientes de 13-17 años de edad con aumento de peso  $\geq 7\%$  en cualquier momento fue del 10.4% (7/67) para quetiapina XR frente al 13.9% (10/72) para el placebo.

La Tabla 10 muestra el porcentaje de niños y adolescentes con aumento de peso  $\geq 7\%$  del peso corporal en ensayos clínicos con quetiapina en adolescentes (13-17 años) con esquizofrenia y en niños y adolescentes (10-17 años) con manía bipolar.

**Tabla 10: Porcentaje de pacientes con aumento de peso  $\geq 7\%$  del peso corporal (niños y adolescentes)**

Signo vital	Indicación	Brazo de tratamiento	N	Pacientes n (%)
Aumento de peso $\geq 7\%$ del peso corporal	Esquizofrenia <sup>1</sup>	quetiapina	111	23 (21%)
		Placebo	44	3 (7%)
	Manía bipolar <sup>2</sup>	quetiapina	157	18 (12%)
		Placebo	68	0 (0%)

<sup>1</sup>. 6 semanas de duración

## 2. 3 semanas de duración

El cambio medio en el peso corporal en el ensayo de esquizofrenia fue de 2.0 kg en el grupo de quetiapina y -0.4 kg en el grupo de placebo y en el ensayo de manía bipolar fue de 1.7 kg en el grupo de quetiapina y 0.4 kg en el grupo de placebo.

En un estudio abierto que incluyó pacientes de los dos ensayos pediátricos anteriores, el 63% de los pacientes (241/380) completaron 26 semanas de terapia con quetiapina. Después de 26 semanas de tratamiento, el aumento medio en el peso corporal fue de 4.4 kg. Cuarenta y cinco por ciento de los pacientes ganaron  $\geq 7\%$  de su peso corporal, no ajustado para el crecimiento normal. Para ajustar el crecimiento normal durante 26 semanas, se utilizó un aumento de al menos 0.5 de desviación estándar del valor inicial en el IMC como medida de un cambio clínicamente significativo; el 18.3% de los pacientes tratados con quetiapina cumplieron este criterio después de 26 semanas de tratamiento.

Cuando se trata a pacientes pediátricos con quetiapina por cualquier indicación, el aumento de peso debe evaluarse frente al esperado para el crecimiento normal.

### **Discinesia tardía**

Se puede desarrollar un síndrome de movimientos discinéticos involuntarios e irreversibles en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos, incluida la quetiapina. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser más alta entre las personas de edad avanzada, especialmente en las mujeres de edad avanzada, es imposible confiar en las estimaciones de prevalencia para predecir, al inicio del tratamiento antipsicótico, qué pacientes tienen probabilidades de desarrollar el síndrome. Se desconoce si los medicamentos antipsicóticos difieren en su potencial para causar discinesia tardía.

Se cree que el riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumentan a medida que aumenta la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total de fármacos antipsicóticos administrados al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque con mucha menos frecuencia, después de períodos de tratamiento relativamente breves a dosis bajas o incluso puede surgir después de la interrupción del tratamiento.

La discinesia tardía puede producir remisión, parcial o completa, si se retira el tratamiento antipsicótico. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico en sí mismo puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y, por lo tanto, puede enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la supresión sintomática sobre el curso a largo plazo del síndrome.

Dadas estas consideraciones, quetiapina XR debe prescribirse de una manera que sea más probable que minimice la aparición de discinesia tardía. El tratamiento



antipsicótico crónico generalmente debe reservarse para pacientes que parecen sufrir una enfermedad crónica que (1) se sabe que responde a los fármacos antipsicóticos, y (2) para quienes tratamientos alternativos, igualmente efectivos, pero potencialmente menos dañinos, no están disponibles o no son apropiados. En pacientes que requieren tratamiento crónico, se debe buscar la dosis más pequeña y la duración más corta del tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de continuar el tratamiento debe reevaluarse periódicamente.

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente con quetiapina XR, se debe considerar la interrupción del medicamento. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con quetiapina a pesar de la presencia del síndrome.

### **Hipotensión**

La quetiapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de dosis, lo cual probablemente refleja sus propiedades antagonistas adrenérgicas  $\alpha_1$ . Se informó síncope en el 0.3% (5/1866) de los pacientes tratados con quetiapina XR en todas las indicaciones, en comparación con el 0.2% (2/928) con placebo. Se informó síncope en el 1% (28/3265) de los pacientes tratados con quetiapina, en comparación con el 0.2% (2/954) con placebo. La hipotensión ortostática, los mareos y el síncope pueden provocar caídas.

La quetiapina debe usarse con especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predispongan a los pacientes a hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos). Si se produce hipotensión durante la titulación a la dosis objetivo, es apropiado un retorno a la dosis anterior en el programa de titulación.

### **Caídas**

Los fármacos antipsicóticos atípicos, incluido quetiapina XR, pueden causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial, lo que puede provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones. Para pacientes con enfermedades, afecciones o medicamentos que podrían exacerbar estos efectos, se deben completar las evaluaciones de riesgo de caídas al iniciar el tratamiento antipsicótico y, de forma recurrente, para los pacientes que reciben terapia antipsicótica a largo plazo.

### **Aumentos de la presión arterial (niños y adolescentes)**

La seguridad y eficacia de quetiapina XR está respaldada por estudios de quetiapina en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad.

En un ensayo clínico de quetiapina XR controlado con placebo (duración de 8 semanas) en niños y adolescentes (10-17 años de edad) con depresión bipolar, en el que no se estableció la eficacia, la incidencia de aumentos en cualquier momento de la presión arterial sistólica ( $\geq 20$  mmHg) fue 6.5% (6/92) para quetiapina XR y 6.0% (6/100) para placebo; la incidencia de aumentos en cualquier momento de la presión arterial diastólica ( $\geq 10$  mmHg) fue del 46.7% (43/92) para quetiapina XR y del 36.0% (36/100) para el placebo.

En los ensayos controlados con placebo en niños y adolescentes con esquizofrenia (13-17 años, duración de 6 semanas) o manía bipolar (10-17 años, duración de 3 semanas), la incidencia de aumentos en cualquier momento de la presión arterial sistólica ( $\geq 20$  mmHg) fue 15.2% (51/335) para quetiapina y 5.5% (9/163) para placebo; la incidencia de aumentos en cualquier momento de la presión arterial diastólica ( $\geq 10$  mmHg) fue del 40.6% (136/335) para quetiapina y del 24.5% (40/163) para placebo. En el ensayo clínico abierto de 26 semanas, un niño con antecedentes reportados de hipertensión experimentó una crisis hipertensiva.

#### **Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis**

En los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización, se han informado eventos de leucopenia/neutropenia relacionados temporalmente con agentes antipsicóticos atípicos, incluido el fumarato de quetiapina. También se ha informado acerca de agranulocitosis.

Se ha informado acerca de agranulocitosis con quetiapina, incluidos casos fatales y casos en pacientes sin factores de riesgo preexistentes. Se debe considerar la neutropenia en pacientes que presentan infección, particularmente en ausencia de factores predisponentes obvios, o en pacientes con fiebre inexplicable, y se debe manejar según sea clínicamente apropiado.

Los posibles factores de riesgo para leucopenia/neutropenia incluyen un recuento bajo de glóbulos blancos (WBC, por sus siglas en inglés) preexistente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. Los pacientes con un nivel bajo de glóbulos blancos preexistente o un historial de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos deben controlar su recuento sanguíneo completo (CBC, por sus siglas en inglés) con frecuencia durante los primeros meses de tratamiento y deben suspender quetiapina XR al primer signo de una disminución en el WBC en ausencia de otros factores causales.

Los pacientes con neutropenia deben controlarse cuidadosamente para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y deben tratarse de inmediato si se presentan dichos síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de

neutrófilos  $<1000/\text{rnm}^3$ ) deben suspender quetiapina XR y someterse a un seguimiento de sus glóbulos blancos hasta la recuperación.

### **Cataratas**

El desarrollo de cataratas se observó en asociación con el tratamiento con quetiapina en estudios crónicos con perros. También se han observado cambios en la lente en adultos, niños y adolescentes durante el tratamiento a largo plazo con quetiapina, pero no se ha establecido una relación causal con el uso de quetiapina. Sin embargo, la posibilidad de cambios lenticulares no puede excluirse en este momento. Por lo tanto, se recomienda el examen de la lente mediante métodos adecuados para detectar la formación de cataratas, como el examen con lámpara de hendidura u otros métodos adecuadamente sensibles, al inicio del tratamiento o poco después, y a intervalos de 6 meses durante el tratamiento crónico.

### **QT prolongado**

En ensayos clínicos, la quetiapina no se asoció con un aumento persistente en los intervalos QT. Sin embargo, el efecto QT no se evaluó sistemáticamente en un estudio exhaustivo de QT. En la experiencia posterior a la comercialización, se informaron casos de prolongación del intervalo QT en pacientes con sobredosis de quetiapina, en pacientes con enfermedad concomitante y en pacientes que toman medicamentos que se sabe que causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

Se debe evitar el uso de quetiapina en combinación con otros medicamentos que se sabe que prolongan el QTc, incluidos los antiarrítmicos de Clase 1A (por ejemplo, quinidina, procainamida) o los antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol), medicamentos antipsicóticos (por ejemplo, ziprasidona, clorpromazina, tioridazina), antibióticos (por ejemplo, gatifloxacina, moxifloxacina) o cualquier otra clase de medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc (por ejemplo, pentamidina, acetato de levometadilo, metadona).

La quetiapina también debe evitarse en circunstancias que pueden aumentar el riesgo de aparición de torsade de pointes y/o muerte súbita, incluyendo (1) antecedentes de arritmias cardíacas como bradicardia; (2) hipocalcemia o hipomagnesemia; (3) uso concomitante de otros fármacos que prolongan el intervalo QTc; y (4) presencia de prolongación congénita del intervalo QT.

También se debe tener precaución cuando se prescribe quetiapina en pacientes con mayor riesgo de prolongación del intervalo QT (por ejemplo, enfermedad cardiovascular, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, ancianos, insuficiencia cardíaca congestiva e hipertrofia cardíaca).

## **Convulsiones**

Durante los ensayos clínicos a corto plazo con quetiapina XR, se produjeron convulsiones en el 0.05% (1/1866) de los pacientes tratados con quetiapina XR en todas las indicaciones, en comparación con el 0.3% (3/928) con placebo. Durante los ensayos clínicos con quetiapina, se produjeron convulsiones en el 0.5% (20/3490) de los pacientes tratados con quetiapina en comparación con el 0.2% (2/954) con placebo. Al igual que con otros antipsicóticos, el fumarato de quetiapina debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que potencialmente reducen el umbral de las convulsiones, por ejemplo, la demencia de Alzheimer. Las condiciones que reducen el umbral de las convulsiones pueden ser más frecuentes en una población de 65 años o mayores.

## **Hipotiroidismo**

*Adultos:* los ensayos clínicos con quetiapina demostraron disminuciones relacionadas con la dosis en los niveles de hormona tiroidea. La reducción en la tiroxina total y libre (T<sub>4</sub>) de aproximadamente el 20% en el extremo superior del rango de dosis terapéutica fue máxima en las primeras seis semanas de tratamiento, y se mantuvo sin adaptación o progresión durante la terapia más crónica. En casi todos los casos, la interrupción del tratamiento con quetiapina se asoció con una reversión de los efectos sobre la T<sub>4</sub> total y libre, independientemente de la duración del tratamiento. El mecanismo por el cual la quetiapina afecta el eje tiroideo no está claro. Si hay un efecto en el eje hipotalámico-pituitario, la medición de TSH sola puede no reflejar con precisión el estado de la tiroides del paciente. Por lo tanto, tanto la TSH como la T<sub>4</sub> libre, además de la evaluación clínica, deben medirse al inicio y al seguimiento.

En los ensayos clínicos de quetiapina XR en todas las indicaciones, el 1.8% (24/1336) de pacientes con quetiapina XR frente al 0.6% (3/530) con placebo experimentaron disminución de la tiroxina libre (<0.8 LLN) y 1.6% (21/1346) con quetiapina XR frente a 3.4% (18/534) en placebo experimentó un aumento de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Alrededor del 0.7% (26/3489) de los pacientes con quetiapina experimentó aumentos de TSH en los estudios de monoterapia. Algunos pacientes con aumento de la TSH necesitaron reemplazo del tratamiento de tiroides.

En todos los ensayos con quetiapina, la incidencia de cambios en las hormonas tiroideas y la TSH fue<sup>1</sup>: disminución en T<sub>4</sub> libre (<0.8 LLN), 2.0% (357/17513); disminución en T<sub>4</sub> total (<0.8 LLN), 4.0% (75/1861); disminución en T<sub>3</sub> libre (<0.8 LLN), 0.4% (53/13766); disminución en T<sub>3</sub> total (<0.8 LLN), 2.0% (26/1312), y aumento en TSH (>5 mIU/L), 4.9% (956/19412). En ocho pacientes, donde se midió TBG, los niveles de TBG no cambiaron.

<sup>1</sup> Basado en cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencial y clínicamente importante en cualquier momento posterior al valor basal. Los cambios en T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como  $<0.8 \times \text{LLN}$  (pmol/L) y el cambio en TSH es  $>5$  mIU/L en cualquier momento.

La Tabla 11 muestra la incidencia de estos cambios en ensayos clínicos controlados con placebo a corto plazo.

**Tabla 11: Incidencia de cambios en los niveles de hormona tiroidea y TSH en ensayos clínicos controlados con placebo a corto plazo<sup>1,2</sup>**

T <sub>4</sub> total		T <sub>4</sub> libre		T <sub>3</sub> total		T <sub>3</sub> libre		TSH	
quetiapina	Placebo	quetiapina	Placebo	quetiapina	Placebo	quetiapina	Placebo	quetiapina	Placebo
3.4% (37/1097)	0.6% (4/651)	0.7% (52/7218)	0.1% (4/3668)	0.5% (2/369)	0.0% (0/113)	0.2% (11/5673)	0.0% (1/2679)	3.2% (240/7587)	2.7% (105/39)

<sup>1</sup> Basado en los cambios desde el valor basal normal a un valor potencial y clínicamente importante en cualquier momento posterior a la línea de base. Los desplazamientos en T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como  $<0.8 \times \text{LLN}$  (pmol/L) y el desplazamiento en TSH es  $>5$  mIU/L en cualquier momento.

<sup>2</sup> Incluye datos de quetiapina y quetiapina XR.

En ensayos de monoterapia controlados con placebo a corto plazo, la incidencia de cambios recíprocos en T<sub>3</sub> y TSH fue de 0.0% tanto para quetiapina (1/4800) como para placebo (0/2190), y para T<sub>4</sub> y TSH los cambios fueron de 0.1% (7/6154) para quetiapina frente a 0.0% (1/3007) para placebo.

*Niños y adolescentes:* la seguridad y efectividad de quetiapina XR está respaldada por estudios de quetiapina en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad.

En ensayos agudos controlados con placebo en niños y adolescentes con esquizofrenia (duración de 6 semanas) o manía bipolar (duración de 3 semanas), la incidencia de cambios en cualquier momento para pacientes tratados con quetiapina y pacientes tratados con placebo para TSH elevada fue 2.9% (8/280) frente a 0.7% (1/138), respectivamente, y para la tiroxina total disminuida fue 2.8% (8/289) frente a 0% (0/145), respectivamente. De los pacientes tratados con quetiapina con niveles elevados de TSH, 1 presentó un nivel de T<sub>4</sub> libre bajo simultáneo al final del tratamiento.

## **Hiperprolactinemia**

*Adultos:* durante los ensayos clínicos con quetiapina en todas las indicaciones, la incidencia de cambios en los niveles de prolactina a un valor clínicamente significativo ocurrió en el 3.6% (158/4416) de los pacientes tratados con quetiapina en comparación con el 2.6% (51/1968) con placebo.

*Niños y adolescentes:* la seguridad y eficacia de quetiapina XR está respaldada por estudios de quetiapina en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad.

En ensayos agudos controlados con placebo en niños y adolescentes con manía bipolar (3 semanas de duración) o esquizofrenia (6 semanas de duración), la incidencia de cambios en los niveles de prolactina a un valor (>20 µg/L varones; >26 µg/L mujeres en cualquier momento) fue 13.4% (18/134) para quetiapina en comparación con 4% (3/75) para placebo en hombres, y 8.7% (9/104) para quetiapina en comparación con 0% (0/39) para placebo en mujeres.

Al igual que otros fármacos que antagonizan los receptores de dopamina D<sub>2</sub>, quetiapina XR eleva los niveles de prolactina en algunos pacientes y la elevación puede persistir durante la administración crónica. La hiperprolactinemia, independientemente de su etiología, puede suprimir la GnRH hipotalámica, lo que resulta en una reducción de la secreción de gonadotropina hipofisaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva al alterar la esteroidogénesis gonadal, tanto en pacientes femeninos como masculinos. Se ha informado acerca de galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que reciben compuestos que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia de larga duración cuando se asocia con hipogonadismo puede conducir a una disminución de la densidad ósea, tanto en sujetos femeninos como masculinos.

Los experimentos de cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de seno humanos dependen in vitro de la prolactina, un factor de importancia potencial si se considera la prescripción de estos fármacos en un paciente con cáncer de seno previamente detectado. Como es común con los compuestos que aumentan la liberación de prolactina, se observó neoplasia de células de los islotes pancreáticos (adenocarcinomas mamarios, adenomas pancreáticos y pituitarios) en estudios de carcinogenicidad realizados en ratones y ratas. Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han demostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de fármacos y la tumorigénesis en humanos, pero la evidencia disponible es demasiado limitada para ser concluyente.

## **Potencial de deterioro cognitivo y motor**

La somnolencia fue una reacción adversa notificada comúnmente en pacientes tratados con quetiapina, especialmente durante el período de 3 días de la titulación de

la dosis inicial. En los ensayos de esquizofrenia, se informó somnolencia en el 24.7% (235/951) de los pacientes tratados con quetiapina XR en comparación con el 10.3% (33/319) de los pacientes con placebo. En un ensayo clínico de depresión bipolar, se notificó somnolencia en el 51.8% (71/137) de los pacientes tratados con quetiapina XR en comparación con el 12.9% (18/140) de los pacientes con placebo. En un ensayo clínico para la manía bipolar, se informó somnolencia en el 50.3% (76/151) de los pacientes tratados con quetiapina XR en comparación con el 11.9% (19/160) de los pacientes con placebo. Dado que la quetiapina tiene el potencial de perjudicar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, se debe advertir a los pacientes sobre la realización de actividades que requieran agudeza mental, como operar un vehículo motorizado (incluyendo automóviles) u operar maquinaria peligrosa hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con quetiapina no los afecta adversamente. La somnolencia puede provocar caídas.

En los ensayos de terapia adyuvante a corto plazo para MDD, se informó somnolencia en el 40% (252/627) de los pacientes tratados con quetiapina XR respectivamente en comparación con el 9% (27/309) de pacientes con placebo. La somnolencia estuvo relacionada con la dosis en estos ensayos (37% (117/315) y 43% (135/312) para los grupos de 150 mg y 300 mg, respectivamente).

#### **Regulación de la temperatura corporal**

La interrupción de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central se ha atribuido a los agentes antipsicóticos. Se recomienda tener cuidado al recetar quetiapina XR para pacientes que experimentarán condiciones que pueden contribuir a una elevación en la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio vigoroso, exposición al calor extremo, recepción de medicación concomitante con actividad anticolinérgica o sujeción a deshidratación.

#### **Disfagia**

La dismotilidad esofágica y la aspiración se han asociado con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada, en particular aquellos con demencia avanzada de Alzheimer.

Quetiapina XR y otros medicamentos antipsicóticos deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

#### **Síndrome de discontinuación**

Se han descrito síntomas agudos de abstinencia, como insomnio, náuseas y vómitos después de la interrupción brusca de fármacos antipsicóticos atípicos, incluido el fumarato de quetiapina. En ensayos clínicos de monoterapia controlados con placebo a corto plazo con quetiapina XR que incluyeron una fase de discontinuación que

evaluó los síntomas de discontinuación, la incidencia agregada de pacientes que experimentaron uno o más síntomas de discontinuación después de la interrupción abrupta fue del 12.1% (241/1993) para quetiapina XR y 6.7% (71/1065) para placebo. La incidencia de las reacciones adversas individuales (es decir, insomnio, náuseas, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareos e irritabilidad) no superó el 5.3% en ningún grupo de tratamiento y, generalmente, se resolvió después de 1 semana después de la interrupción. Se recomienda una reducción gradual de la dosis.

### **Efectos anticolinérgicos (antimuscarínicos)**

La norquetiapina, metabolito activo de la quetiapina, tiene una afinidad moderada a fuerte por varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a las reacciones adversas anticolinérgicas cuando quetiapina XR se usa a dosis terapéuticas, se toma concomitantemente con otros medicamentos anticolinérgicos o se toma en sobredosis. Quetiapina XR debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos con efectos anticolinérgicos (antimuscarínicos).

El estreñimiento fue un evento adverso comúnmente reportado en pacientes tratados con quetiapina y representa un factor de riesgo de obstrucción intestinal. Se ha informado obstrucción intestinal con quetiapina, incluidos informes fatales en pacientes que recibieron múltiples medicamentos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal.

Quetiapina XR debe usarse con precaución en pacientes con un diagnóstico actual o antecedentes previos de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa o estreñimiento, o aumento de la presión intraocular.

### **Cardiopatía y miocarditis**

Se han reportado cardiomiopatía y miocarditis durante los ensayos clínicos y en la experiencia de comercialización. En pacientes con sospecha de cardiomiopatía y miocarditis debería considerarse discontinuación de Quetiapina.

### **Interacciones medicamentosas**

#### ***Efecto de otros fármacos sobre la quetiapina***

Los riesgos de usar quetiapina XR en combinación con otros medicamentos no se han evaluado ampliamente en estudios sistemáticos. Dados los efectos primarios en el SNC de quetiapina XR, se debe tener precaución cuando se toma en combinación con otros fármacos de acción central. La quetiapina potenció los efectos cognitivos y motores del alcohol en un ensayo clínico en sujetos con trastornos psicóticos seleccionados, y las bebidas alcohólicas deben limitarse mientras se toma quetiapina.

La exposición a quetiapina aumenta con los prototipos de inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, indinavir, ritonavir, nefazodona, etc.) y disminuye



con el prototipo de inductores de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, avasimiba, hierba de San Juan, etc.). Será necesario ajustar la dosis de quetiapina si se administra juntamente con potentes inductores o inhibidores de CYP3A4.

#### *Inhibidores de CYP3A4*

La administración conjunta de ketoconazol, un potente inhibidor del citocromo CYP3A4, resultó en un aumento significativo en la exposición a la quetiapina. La dosis debe reducirse a un sexto de la dosis original en pacientes coadministrados con un inhibidor potente de CYP3A4.

#### *Inductores de CYP3A4:*

La administración conjunta de quetiapina y fenitoína, un inductor de CYP3A4, aumentó el aclaramiento oral medio de quetiapina en 5 veces. Puede ser necesario aumentar las dosis de quetiapina XR hasta 5 veces para mantener el control de los síntomas de esquizofrenia en pacientes que reciben quetiapina y fenitoína, u otros inductores potentes conocidos de CYP3A4. Cuando se suspende el inductor CYP3A4, la dosis de quetiapina XR debe reducirse al nivel original dentro de los 7 a 14 días.

Se estudiaron los posibles efectos de varios medicamentos concomitantes sobre la farmacocinética de la quetiapina.

#### ***Efecto de la quetiapina sobre otros fármacos***

Debido a su potencial para inducir hipotensión, quetiapina XR puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

Quetiapina XR puede antagonizar los efectos de los agonistas de levodopa y dopamina.

No existen interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con quetiapina en otros medicamentos basados en la vía CYP. Quetiapina y sus metabolitos no son inhibidores de los principales CYP metabolizadores (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4).

Embarazo y Lactancia: no se han establecido la seguridad y la eficacia de quetiapina durante el embarazo humano (véase “Información sobre la seguridad preclínica; Estudios sobre la reproducción” para datos sobre toxicidad reproductiva en animales). Por lo tanto, **ROSTRUM XR** sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios esperados justifican los riesgos potenciales. Se desconoce el grado de excreción de quetiapina en la leche humana. En consecuencia, debe recomendarse a las mujeres que eviten la lactancia durante el tratamiento con **ROSTRUM XR**.

Uso pediátrico: No se ha evaluado su seguridad y seguridad y eficacia en niños menores a 10 años.

## **REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas se analizan con más detalle en otras secciones del etiquetado:

- Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia.
- Pensamientos y comportamientos suicidas en adolescentes y adultos jóvenes.
- Reacciones adversas cerebrovasculares, incluido el accidente cerebrovascular en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia.
- Síndrome neuroléptico maligno (SNM).
- Cambios metabólicos (hiperglucemia, dislipidemia, aumento de peso).
- Discinesia tardía.
- Hipotensión.
- Caídas.
- Aumentos de la presión arterial (niños y adolescentes).
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis.
- Cataratas.
- Prolongación de QT.
- Convulsiones.
- Hipotiroidismo.
- Hiperprolactinemia.
- Potencial de deterioro cognitivo y motor.
- Regulación de la temperatura corporal.
- Disfagia.
- Síndrome de discontinuación.
- Efectos anticolinérgicos (antimuscarínicos)
- Trastornos cardíacos: Frecuencia desconocida: cardiomiopatía y miocarditis
- Trastornos de piel y tejido subcutáneo: Frecuencia desconocida: vasculitis cutánea.

### **Experiencia en estudios clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

### ***Adultos***

La siguiente información se deriva de una base de datos de ensayos clínicos para quetiapina XR que consta de aproximadamente 3400 pacientes expuestos a quetiapina XR para el tratamiento de esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor en ensayos controlados con placebo. Esta experiencia corresponde a aproximadamente 1020.1 años-paciente. Las reacciones adversas se evaluaron mediante la recopilación de reacciones adversas, resultados de exámenes físicos, signos vitales, pesos corporales, análisis de laboratorio y resultados de ECG.

Las frecuencias declaradas de reacciones adversas representan la proporción de individuos que experimentaron, al menos una vez, una reacción adversa del tipo enumerado.

Reacciones adversas asociadas con la interrupción del tratamiento en ensayos a corto plazo controlados con placebo:

*Esquizofrenia:* no hubo reacciones adversas que llevaron a la discontinuación que se produjo con una incidencia de  $\geq 2\%$  para quetiapina XR en ensayos de esquizofrenia.

*Trastorno bipolar I, episodios maníacos o mixtos:* no hubo reacciones adversas que condujeran a la discontinuación que ocurrieran en una incidencia de  $\geq 2\%$  para quetiapina XR en el ensayo de bipolar manía.

*Trastorno bipolar, episodio depresivo:* en un solo ensayo clínico en pacientes con depresión bipolar, el 14% (19/137) de los pacientes tratados con quetiapina XR discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa en comparación con el 4% (5/140) del placebo. La somnolencia<sup>2</sup> fue la única reacción adversa que condujo a la discontinuación que ocurrió con una incidencia de  $\geq 2\%$  en quetiapina XR en el ensayo de depresión bipolar.

*MDD, terapia adyuvante:* en ensayos clínicos de terapia adyuvante en pacientes con MDD, el 12.1% (76/627) de los pacientes que recibieron quetiapina XR discontinuaron debido a reacciones adversas en comparación con el 1.9% (6/309) con placebo. La somnolencia<sup>2</sup> fue la única reacción adversa que condujo a la interrupción que se produjo con una incidencia de  $\geq 2\%$  en quetiapina XR en ensayos de MDD.

*Reacciones adversas comúnmente observadas en ensayos controlados con placebo a corto plazo:*

En los estudios a corto plazo controlados con placebo para la esquizofrenia, las reacciones adversas más comúnmente asociadas con el uso de quetiapina XR (incidencia del 5% o mayor) y observado a una tasa en quetiapina XR al menos dos veces mayor que la de placebo fueron somnolencia (25%), boca seca (12%), mareos (10%) y dispepsia (5%).

Reacciones adversas que ocurren con una incidencia del 2% o más entre pacientes tratados con quetiapina XR en ensayos controlados con placebo a corto plazo.

<sup>2</sup> La somnolencia combina los términos de reacción adversa somnolencia y sedación.

La Tabla 12 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de reacciones adversas que ocurrieron durante la terapia aguda de esquizofrenia (hasta 6 semanas) en 2% o más en pacientes tratados con quetiapina XR (dosis que varían de 300 a 800 mg/día) donde la incidencia en pacientes tratados con quetiapina XR fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo.

**Tabla 12: Reacciones adversas en ensayos clínicos controlados con placebo de 6 semanas para el tratamiento de la esquizofrenia**

Nivel terminológico preferencial	quetiapina XR (N=951)	Placebo (N=319)
Somnolencia <sup>1</sup>	25%	10%
Boca seca	12%	1%
Mareo	10%	4%
Síntomas extrapiramidales <sup>2</sup>	8%	5%
Hipotensión ortostática	7%	5%
Estreñimiento	6%	5%
Dispepsia	5%	2%
Aumento de la frecuencia cardíaca	4%	1%
Taquicardia	3%	1%
Fatiga	3%	2%
Hipotensión	3%	1%
Visión borrosa	2%	1%
Dolor de muelas	2%	0%
Apetito incrementado	2%	0%
Espasmos musculares	2%	1%
Temblor	2%	1%
Acatisia	2%	1%
Ansiedad	2%	1%
Esquizofrenia	2%	1%
Inquietud	2%	1%

<sup>1</sup>. La somnolencia combina los términos de reacción adversa somnolencia y sedación.

<sup>2</sup>. Los síntomas extrapiramidales incluyen los términos: rigidez de la rueda dentada, babeo, disquinesia, distonía, trastorno extrapiramidal, hipertonía, trastorno del

movimiento, rigidez muscular, parkinsonismo, marcha parkinsoniana y discinesia tardía.

En un estudio de 3 semanas controlado con placebo en la manía bipolar, las reacciones adversas más comúnmente asociadas con el uso de quetiapina XR (incidencia del 5% o más) y observadas a una tasa en quetiapina XR de al menos dos veces mayor que la del placebo fueron somnolencia (50%), boca seca (34%), mareos (10%), estreñimiento (10%), aumento de peso (7%), disartria (5%) y congestión nasal (5%).

La Tabla 13 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de reacciones adversas que ocurrieron durante la terapia aguda de manía bipolar (hasta 3 semanas) en el 2% o más de los pacientes tratados con quetiapina XR (dosis que varían de 400 a 800 mg/día) donde la incidencia en pacientes tratados con quetiapina XR fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo.

**Tabla 13: Reacciones adversas en un ensayo clínico controlado con placebo de 3 semanas para el tratamiento de manía bipolar**

Nivel terminológico preferencial	quetiapina XR (N=151)	Placebo (N=160)
Somnolencia <sup>1</sup>	50%	12%
Boca seca	34%	7%
Mareo	10%	4%
Estreñimiento	10%	3%
Dispepsia	7%	4%
Fatiga	7%	4%
Aumento de peso	7%	1%
Síntomas extrapiramidales <sup>2</sup>	7%	4%
Congestión nasal	5%	1%
Disartria	5%	0%
Apetito incrementado	4%	2%
Dolor de espalda	3%	2%
Dolor de muelas	3%	1%
Aumento de la frecuencia cardíaca	3%	0%
Sueños anormales	3%	0%
Hipotensión ortostática	3%	0%
Taquicardia	2%	1%
Visión borrosa	2%	1%

Lentitud	2%	1%
Letargo	2%	1%

1. La somnolencia combina los términos de reacción adversa somnolencia y sedación.

2. Los síntomas extrapiramidales incluyen los términos: espasmos musculares, acatisia, rigidez de la rueda dentada, distonía, trastorno extrapiramidal, inquietud y temblor.

En el estudio de 8 semanas de depresión bipolar controlado con placebo en adultos, las reacciones adversas más comúnmente asociadas con el uso de quetiapina XR (incidencia del 5% o más) y observadas a una tasa en quetiapina XR de al menos dos veces mayor que la del placebo fueron somnolencia (52%), boca seca (37%), aumento del apetito (12%), aumento de peso (7%), dispepsia (7%) y fatiga (6%).

La Tabla 14 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de reacciones adversas que ocurrieron durante el tratamiento agudo de depresión bipolar (hasta 8 semanas) en 2% o más de pacientes adultos tratados con quetiapina XR 300 mg/día donde la incidencia en pacientes tratados con quetiapina XR fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo.

**Tabla 14: Reacciones adversas en un ensayo clínico controlado con placebo de 8 semanas para el tratamiento de depresión bipolar**

Nivel terminológico preferencial	quetiapina XR (N=137)	Placebo (N=140)
Somnolencia <sup>1</sup>	52%	13%
Boca seca	37%	7%
Mareo	13%	11%
Apetito incrementado	12%	6%
Estreñimiento	8%	6%
Dispepsia	7%	1%
Aumento de peso	7%	1%
Fatiga	6%	2%
Irritabilidad	4%	3%
Gastroenteritis viral	4%	1%
Artralgia	4%	1%
Síntomas extrapiramidales <sup>2</sup>	4%	1%
Parestesia	3%	2%
Dolor de espalda	3%	1%

Espasmos musculares	3%	1%
Dolor de muelas	3%	0%
Sueños anormales	3%	0%
Dolor de oído	2%	1%
Alergia estacional	2%	1%
Sinusitis	2%	1%
Disminución del apetito	2%	1%
Mialgia	2%	1%
Perturbación en la atención	2%	1%
Migraña	2%	1%
Síndrome de piernas inquietas	2%	1%
Ansiedad	2%	1%
Dolor de cabeza por sinusitis	2%	1%
Libido disminuida	2%	1%
Polaquiuria	2%	1%
Congestión nasal	2%	1%
Hiperhidrosis	2%	1%
Hipotensión ortostática	2%	1%
Infección del tracto urinario	2%	0%
Aumento de la frecuencia cardíaca	2%	0%
Dolor de cuello	2%	0%
Disartria	2%	0%
Acatisia	2%	0%
Hipersomnia	2%	0%
Discapacidad mental	2%	0%
Estado confusional	2%	0%
Desorientación	2%	0%

1. La somnolencia combina los términos de reacción adversa somnolencia y sedación.

2. Los síntomas extrapiramidales incluyen los términos: distonía, trastorno extrapiramidal, hipertonia y temblor.

En los ensayos clínicos de terapia adyuvante de dosis fija controlados con placebo de 6 semanas, para MDD, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia asociadas con el uso de quetiapina XR (incidencia de 5% o más y observadas a una tasa en quetiapina XR de al menos dos veces la de placebo) fueron somnolencia (150 mg: 37%; 300 mg: 43%), boca seca (150 mg: 27%; 300 mg: 40%), fatiga (150 mg:

14%; 300 mg: 11%), estreñimiento (solo 300 mg: 11%) y aumento de peso (solo 300 mg: 5%).

La Tabla 15 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de reacciones adversas que ocurrieron durante la terapia adyuvante a corto plazo de MDD (hasta 6 semanas) en el 2% o más de los pacientes tratados con quetiapina XR (a dosis de 150 mg o 300 mg/día) donde la incidencia en pacientes tratados con quetiapina XR fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo.

**Tabla 15: Reacciones adversas en ensayos clínicos de terapia adyuvante controlada con placebo para el tratamiento de MDD por dosis fija**

<b>Nivel terminológico preferencial</b>	<b>quetiapina XR 150 mg (N=315)</b>	<b>quetiapina XR 300 mg (N=312)</b>	<b>Placebo (N=309)</b>
Somnolencia <sup>1</sup>	37%	43%	9%
Boca seca	27%	40%	8%
Fatiga	14%	11%	4%
Mareo	11%	12%	7%
Náuseas	7%	8%	7%
Estreñimiento	6%	11%	4%
Irritabilidad	4%	2%	3%
Síntomas extrapiramidales <sup>2</sup>	4%	6%	4%
Vómitos	3%	1%	1%
Infección del tracto respiratorio superior	3%	2%	2%
Aumento de peso	3%	5%	0%
Apetito incrementado	3%	5%	3%
Dolor de espalda	3%	3%	1%
Vértigo	2%	2%	1%
Visión borrosa	2%	1%	1%
Dispepsia	2%	3%	2%
Influenza	2%	1%	0%
Caída	2%	0%	1%
Espasmos musculares	2%	1%	1%



Letargo	2%	1%	1%
Acatisia	2%	2%	1%
Sueños anormales	2%	2%	1%
Ansiedad	2%	2%	1%
Depresión	2%	1%	1%

<sup>1</sup>. La somnolencia combina los términos de reacción adversa somnolencia y sedación.

<sup>2</sup>. Los síntomas extrapiramidales incluyen los términos: rigidez de la rueda dentada, babeo, discinesia, trastorno extrapiramidal, hipertonía, hipocinesia, hiperactividad psicomotora, inquietud y temblor.

### **Otras reacciones adversas en ensayos clínicos con quetiapina**

Pirexia, pesadillas, edema periférico, disnea, palpitaciones, rinitis, eosinofilia, hipersensibilidad, elevaciones en niveles de gamma GT y elevaciones en la creatina fosfoquinasa sérica (no asociada con NMS), sonambulismo (y otros eventos relacionados), hipotermia, disminución de plaquetas, galactorrea, bradicardia (que puede ocurrir al inicio del tratamiento o cerca de éste y estar asociada con hipotensión y/o síncope) y priapismo.

*Síntomas extrapiramidales (EPS):*

#### Distonía

*Efecto de clase:* Los síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, que a veces progresa a opresión en la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protuberancia de la lengua. Si bien estos síntomas pueden ocurrir a dosis bajas, ocurren con mayor frecuencia y con mayor gravedad con alta potencia y a dosis más altas de fármacos antipsicóticos de primera generación. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en hombres y grupos de edad más jóvenes.

Se utilizaron cuatro métodos para medir los EPS: (1) puntaje total de Simpson-Angus (cambio promedio desde el inicio) que evalúa el parkinsonismo y la acatisia, (2) puntaje de evaluación global de la escala de calificación de Akathisia de Barnes (BARS), (3) incidencia de quejas espontáneas de EPS (acatisia, acinesia, rigidez de la rueda dentada, síndrome extrapiramidal, hipertonía, hipocinesia, rigidez del cuello y temblor) y (4) uso de medicamentos anticolinérgicos para tratar los EPS.

*Adultos:* en ensayos clínicos controlados con placebo con quetiapina, utilizando dosis de hasta 800 mg por día, la incidencia de cualquier reacción adversa relacionada con EPS varió de 8% a 11% para quetiapina y de 4% a 11% para placebo.

En ensayos clínicos controlados con placebo de tres brazos para el tratamiento de la esquizofrenia, utilizando dosis entre 300 mg y 800 mg de quetiapina XR, la incidencia de cualquier reacción adversa relacionada con EPS fue del 8% para quetiapina XR y del 8% para quetiapina (sin evidencia de estar relacionado con la dosis) y 5% en el grupo placebo. En estos estudios, la incidencia de las reacciones adversas individuales (acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, discinesia, distonía, inquietud y rigidez muscular) fue generalmente baja y no superó el 3% para ningún grupo de tratamiento.

Al final del tratamiento, el cambio medio desde el inicio en la puntuación total SAS y la puntuación BARS Global Assessment fue similar en todos los grupos de tratamiento. El uso de medicamentos anticolinérgicos concomitantes fue poco frecuente y similar en todos los grupos de tratamiento. La incidencia de síntomas extrapiramidales fue consistente con la observada con el perfil de quetiapina en pacientes con esquizofrenia.

En las Tablas 16-19, el evento distónico incluyó rigidez nucal, hipertonía, distonía, rigidez muscular, crisis oculogírica; el parkinsonismo incluyó rigidez de la rueda dentada, temblor, babeo, hipocinesia; la acatisia incluyó acatisia, agitación psicomotora; el evento discinético incluyó discinesia tardía, discinesia, coreoatetosis; y otros eventos extrapiramidales incluyeron inquietud, trastorno extrapiramidal, trastorno del movimiento.

**Tabla 16: Reacciones adversas asociadas con síntomas extrapiramidales en ensayos clínicos controlados con placebo para la esquizofrenia**

Nivel terminológico preferencial	quetiapina XR 300 mg/día (N=91)		quetiapina XR 400 mg/día (N=227)		quetiapina XR 600 mg/día (N=310)		quetiapina XR 800 mg/día (N=323)		Todas las dosis (N=951)		Placebo (N=319)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Evento distónico	3	3.3	0	0.0	4	1.3	1	0.3	8	0.8	0	0.0
Parkinsonismo	1	1.1	3	1.3	11	3.6	7	2.2	22	2.3	4	1.3
Acatisia	0	0.0	3	1.3	7	2.3	7	2.2	17	1.8	4	1.3
Evento discinético	2	2.2	1	0.4	1	0.3	1	0.3	5	0.5	2	0.6
Otro evento extrapiramidal	3	3.3	4	1.8	7	2.3	12	3.7	26	2.7	7	2.2

En un ensayo clínico controlado con placebo para el tratamiento de la manía bipolar, utilizando el rango de dosis de 400-800 mg/día de quetiapina XR, la incidencia de cualquier reacción adversa relacionada con EPS fue 6.6% para quetiapina XR y 3.8%

en el grupo placebo. En este estudio, la incidencia de las reacciones adversas individuales (acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, distonía, inquietud y rigidez de la rueda dentada) no superó el 2.0% para ninguna reacción adversa.

**Tabla 17: Reacciones adversas asociadas con síntomas extrapiramidales en un ensayo clínico controlado con placebo para manía bipolar**

Nivel terminológico preferencial <sup>1</sup>	quetiapina XR (N=151)		Placebo (N=160)	
	n	%	n	%
Evento distónico	1	0.7	0	0.0
Parkinsonismo	4	2.7	3	1.9
Acatisia	2	1.3	1	0.6
Otro evento extrapiramidal	3	2.0	2	1.3

<sup>1</sup>. No hubo reacciones adversas con el término preferido de evento discinético.

En un ensayo clínico controlado con placebo para el tratamiento de depresión bipolar utilizando 300 mg de quetiapina XR, la incidencia de cualquier reacción adversa relacionada con EPS fue del 4.4% para quetiapina XR y del 0.7% en el grupo placebo. En este estudio, la incidencia de las reacciones adversas individuales (acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, distonía, hipertonía) no superó el 1.5% para ninguna reacción adversa individual.

**Tabla 18: Reacciones adversas asociadas con síntomas extrapiramidales en un ensayo clínico controlado con placebo para depresión bipolar**

Nivel terminológico preferencial <sup>1</sup>	quetiapina XR (N=137)		Placebo (N=140)	
	n	%	n	%
<b>Evento distónico</b>	<b>2</b>	<b>1.5</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>
<b>Parkinsonismo</b>	<b>1</b>	<b>0.7</b>	<b>1</b>	<b>0.7</b>
<b>Acatisia</b>	<b>2</b>	<b>1.5</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>
<b>Otro evento extrapiramidal</b>	<b>1</b>	<b>0.7</b>	<b>0</b>	<b>0.0</b>

<sup>1</sup>. No hubo reacciones adversas con el término preferido de evento discinético.

En dos ensayos clínicos de terapia adyuvante a corto plazo controlados con placebo para el tratamiento de MDD que utilizan entre 150 mg y 300 mg de quetiapina XR, la incidencia de cualquier reacción adversa relacionada con EPS fue 5.1% para quetiapina XR y 4.2% para el grupo placebo.

La Tabla 19 muestra el porcentaje de pacientes que experimentaron reacciones adversas asociadas con EPS en ensayos clínicos adjuntos para MDD por dosis:

**Tabla 19: Reacciones adversas asociadas con EPS en ensayos de MDD por dosis, ensayos clínicos de terapia adyuvante (duración de 6 semanas)**

Nivel terminológico preferencial	quetiapina XR 150 mg/día (N=315)		quetiapina XR 300 mg/día (N=312)		Todas las dosis (N=627)		Placebo (N=309)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Evento distónico	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
Parkinsonismo	3	1.0	4	1.3	7	1.1	5	1.6
Acatisia	5	1.6	8	2.6	13	2.1	3	1.0
Evento discinético	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
Otro evento extrapiramidal	5	1.6	7	2.2	12	1.9	5	1.6

### *Niños y adolescentes*

La siguiente información se deriva de una base de datos de ensayos clínicos para quetiapina que consta de más de 1000 pacientes pediátricos.

Esta base de datos incluye 677 adolescentes (13-17 años) expuestos a quetiapina para el tratamiento de la esquizofrenia y 393 niños y adolescentes (10-17 años) expuestos a quetiapina para el tratamiento de la manía bipolar aguda.

Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento en ensayos a corto plazo controlados con placebo:

*Esquizofrenia:* la incidencia de discontinuación debido a reacciones adversas para los pacientes tratados con quetiapina y tratados con placebo fue del 8.2% y 2.7%, respectivamente. La reacción adversa que condujo a la interrupción en 2% o más de los pacientes tratados con quetiapina y con una mayor incidencia que el placebo fue somnolencia (2.7% y 0% para placebo).

Manía bipolar I: la incidencia de interrupción debido a reacciones adversas para los pacientes tratados con quetiapina y tratados con placebo fue del 11.4% y 4.4%, respectivamente. Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción en 2% o más de los pacientes tratados con quetiapina y con una mayor incidencia que el placebo fueron somnolencia (4.1% frente a 1.1%) y fatiga (2.1% frente a 0%).

Reacciones adversas comúnmente observadas en ensayos controlados con placebo a corto plazo:

En un ensayo de quetiapina XR agudo (8 semanas) en niños y adolescentes (10-17 años de edad) con depresión bipolar, en el cual no se estableció la eficacia, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia asociadas con el uso de quetiapina XR (incidencia del 5% o más y al menos el doble que con el placebo) fueron: mareos (7%), diarrea (5%), fatiga (5%) y náuseas (5%).

En la terapia para la esquizofrenia (hasta 6 semanas), las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia asociadas con el uso de quetiapina en adolescentes

(incidencia de 5% o más e incidencia de quetiapina de al menos dos veces mayor que con el placebo) fueron somnolencia (34%), mareos (12%), boca seca (7%), taquicardia (7%).

En la terapia de manía bipolar (hasta 3 semanas), las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas con el uso de quetiapina en niños y adolescentes (incidencia de 5% o más y una incidencia de quetiapina de al menos dos veces mayor que con el placebo) fueron somnolencia (53%), mareos (18%), fatiga (11%), aumento del apetito (9%), náuseas (8%), vómitos (8%), taquicardia (7%), boca seca (7%) y aumento de peso (6%).

Reacciones adversas que ocurren con una incidencia de  $\geq 2\%$  entre pacientes tratados con quetiapina en ensayos controlados con placebo y a corto plazo

*Esquizofrenia (adolescentes, 13-17 años)*

Los siguientes hallazgos se basaron en un ensayo controlado con placebo de 6 semanas en el que se administró quetiapina en dosis de 400 u 800 mg/día.

La Tabla 20 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de reacciones adversas que ocurrieron durante la terapia (hasta 6 semanas) de esquizofrenia en el 2% o más de los pacientes tratados con quetiapina (dosis de 400 u 800 mg/día), donde la incidencia en pacientes tratados con quetiapina fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas que estaban potencialmente relacionadas con la dosis con mayor frecuencia en el grupo de 800 mg, en comparación con el grupo de 400 mg, incluyeron mareos (8% frente a 15%), boca seca (4% frente a 10%) y taquicardia (6% frente a 11%).

**Tabla 20: Reacciones adversas en un ensayo clínico de 6 semanas controlado con placebo para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adolescentes**

Nivel terminológico preferencial	quetiapina 400 mg (N=73)	quetiapina 800 mg (N=74)	Placebo (N=75)
Somnolencia <sup>1</sup>	33%	35%	11%
Mareo	8%	15%	5%
Boca seca	4%	10%	1%
Taquicardia <sup>2</sup>	6%	11%	0%
Irritabilidad	3%	5%	0%
Artralgia	1%	3%	0%
Astenia	1%	3%	1%
Dolor de espalda	1%	3%	0%
Disnea	0%	3%	0%
Dolor abdominal	3%	1%	0%
Anorexia	3%	1%	0%
Absceso dental	3%	1%	0%

Discinesia	3%	0%	0%
Epistaxis	3%	0%	1%
Rigidez muscular	3%	0%	0%

1. La somnolencia combina los términos de reacción adversa somnolencia y sedación.
2. La taquicardia combina los términos de reacción adversa taquicardia y taquicardia sinusal.

*Manía Bipolar I (niños y adolescentes de 10 a 17 años)*

Los siguientes hallazgos se basaron en un ensayo controlado con placebo de 3 semanas en el que se administró quetiapina en dosis de 400 o 600 mg/día.

La Tabla 21 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de reacciones adversas que ocurrieron durante la terapia (hasta a 3 semanas) de manía bipolar en 2% o más de pacientes tratados con quetiapina (dosis de 400 o 600 mg/día) donde la incidencia en pacientes tratados con quetiapina fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas que estaban potencialmente relacionadas con la dosis en el grupo de 600 mg, en comparación con el grupo de 400 mg, incluyeron somnolencia (50% frente a 57%), náuseas (6% frente a 10%) y taquicardia (6% frente a 9%).

**Tabla 21: Reacciones adversas en un ensayo clínico de 3 semanas controlado con placebo para el tratamiento de manía bipolar en niños y adolescentes**

Nivel terminológico preferencial	quetiapina 400 mg (N=95)	quetiapina 600 mg (N=98)	Placebo (N=90)
Somnolencia <sup>1</sup>	50%	57%	14%
Mareo	19%	17%	2%
Náuseas	6%	10%	4%
Fatiga	14%	9%	4%
Aumento de apetito	10%	9%	1%
Taquicardia <sup>2</sup>	6%	9%	0%
Boca seca	7%	7%	0%
Vómitos	8%	7%	3%
Congestión nasal	3%	6%	2%
Aumento de peso	6%	6%	0%
Irritabilidad	3%	5%	1%
Pirexia	1%	4%	1%
Agresión	1%	3%	0%
Rigidez musculoesquelética	1%	3%	1%
Sobredosis accidental	0%	2%	0%
Acné	3%	2%	0%
Artralgia	4%	2%	1%
Letargo	2%	2%	0%
Palidez	1%	2%	0%

Malestar en el estómago	4%	2%	1%
Síncope	2%	2%	0%
Visión borrosa	3%	2%	0%
Estreñimiento	4%	2%	0%
Dolor de oído	2%	0%	0%
Parestesia	2%	0%	0%
Congestión sinusal	3%	0%	0%
Sed	2%	0%	0%

1. La somnolencia combina los términos de reacción adversa somnolencia y sedación.
2. La taquicardia combina los términos de reacción adversa taquicardia y taquicardia sinusal.

### *Síntomas extrapiramidales*

La seguridad y la eficacia de quetiapina XR están respaldadas por estudios de quetiapina en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad.

En un ensayo de monoterapia de quetiapina XR controlado con placebo a corto plazo en niños y adolescentes (10-17 años de edad) con depresión bipolar (duración de 8 semanas), en el que no se estableció la eficacia, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue de 1.1% (1/92) para quetiapina XR y 0% (0/100) para placebo.

En un ensayo de monoterapia de quetiapina controlado con placebo a corto plazo en pacientes adolescentes (13-17 años de edad) con esquizofrenia (duración de 6 semanas), la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue de 12.9% (19/147) para quetiapina y 5.3% (4/75) para placebo, aunque la incidencia de reacciones adversas 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 de monoterapia de quetiapina controlado con placebo a corto plazo en niños y adolescentes (10-17 años) con manía bipolar (duración de 3 semanas), la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 3.6% (7/193) para quetiapina y 1.1% (1/90) para placebo.

En las Tablas 22 y 23, los eventos distónicos incluyeron rigidez nuchal, hipertonia, distonía y rigidez muscular; el parkinsonismo incluyó rigidez y temblor de la rueda dentada; la acatisia incluyó acatisia solamente; el evento discinético incluyó discinesia tardía, discinesia y coreoatetosis; y otros eventos extrapiramidales incluyeron inquietud y trastorno extrapiramidal.

La Tabla 22 a continuación presenta una lista de pacientes con reacciones adversas asociadas con EPS en el ensayo de monoterapia quetiapina controlado con placebo a corto plazo en pacientes adolescentes con esquizofrenia (duración de 6 semanas).

**Tabla 22: Reacciones adversas asociadas con síntomas extrapiramidales en el ensayo controlado con placebo en pacientes adolescentes con esquizofrenia (duración de 6 semanas)**

Nivel terminológico preferencial	quetiapina 400 mg/día (N=73)		quetiapina 800 mg/día (N=74)		Todo quetiapina (N=147)		Placebo (N=75)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Evento distónico	2	2.7	0	0.0	2	1.4	0	0.0
Parkinsonismo	4	5.5	4	5.4	8	5.4	2	2.7
Acatisia	3	4.1	4	5.4	7	4.8	3	4.0
Evento discinético	2	2.7	0	0.0	2	1.4	0	0.0
Otro evento extrapiramidal	2	2.7	2	2.7	4	2.7	0	0.0

La Tabla 23 a continuación presenta una lista de pacientes con reacciones adversas asociadas con EPS en un ensayo de monoterapia a corto plazo controlado con placebo en niños y adolescentes con manía bipolar (duración de 3 semanas).

**Tabla 23: Reacciones adversas asociadas con síntomas extrapiramidales en un ensayo controlado con placebo en niños y adolescentes con manía bipolar I (duración de 3 semanas)**

Nivel terminológico preferencial <sup>1</sup>	quetiapina 400 mg/día (N=95)		quetiapina 600 mg/día (N=98)		Todo quetiapina (N=193)		Placebo (N=90)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Parkinsonismo	2	2.1	1	1.0	3	1.6	1	1.1
Acatisia	1	1.0	1	1.0	2	1.0	0	0.0
Otro evento extrapiramidal	1	1.1	1	1.0	2	1.0	0	0.0

<sup>1</sup>No hubo reacciones adversas con el término preferido de distónico o eventos distónicos.

Laboratorio, ECG y cambios en los signos vitales observados en estudios clínicos

*Cambios de laboratorio:*

*Recuentos de neutrófilos*

*Adultos:* en ensayos clínicos de monoterapia con quetiapina XR de tres brazos controlados con placebo, entre pacientes con un recuento basal de neutrófilos  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ , la incidencia de al menos una aparición de recuento de neutrófilos  $< 1.5 \times 10^9/L$  fue de 1.5% en pacientes tratados con quetiapina XR y 1.5% para quetiapina, en comparación con 0.8% en pacientes tratados con placebo.



En ensayos clínicos de monoterapia controlados con placebo que incluyeron 3368 pacientes con fumarato de quetiapina y 1515 con placebo, la incidencia de al menos una aparición de recuento de neutrófilos  $<1.0 \times 10^9/L$ , entre los pacientes con un recuento basal normal de neutrófilos y al menos una medición de laboratorio de seguimiento disponible, fue del 0.3% (10/2967) en pacientes tratados con quetiapina, en comparación con el 0.1% (2/1349) en pacientes tratados con placebo.

#### *Elevaciones de transaminasa*

*Adultos:* se han informado elevaciones asintomáticas, transitorias y reversibles de las transaminasas séricas (principalmente ALT). Las proporciones de pacientes adultos con elevaciones de transaminasas de  $>3$  veces los límites superiores del rango de referencia normal en un grupo de ensayos controlados con placebo oscilaron entre 1% y 2% para quetiapina XR en comparación con 2% para placebo. En ensayos de esquizofrenia en adultos, las proporciones de pacientes con elevaciones de transaminasa  $>3$  veces los límites superiores del rango de referencia normal en un grupo de ensayos controlados con placebo de 3 a 6 semanas fueron aproximadamente del 6% (29/483) para quetiapina comparado con 1% (3/194) para placebo. Estas elevaciones de enzimas hepáticas generalmente ocurrieron dentro de las primeras 3 semanas de tratamiento farmacológico y regresaron rápidamente a los niveles previos al estudio con tratamiento continuo con quetiapina.

#### *Disminución de la hemoglobina*

*Adultos:* en ensayos controlados con placebo a corto plazo, las disminuciones de la hemoglobina a  $\leq 13$  g/dL en hombres,  $\leq 12$  g/dL en mujeres en al menos una ocasión ocurrieron en 8.3% (594/7155) de los pacientes tratados con quetiapina en comparación a 6.2% (219/3536) de pacientes tratados con placebo. En una base de datos de ensayos clínicos controlados y no controlados, las disminuciones en la hemoglobina a 13 g/dL en hombres,  $\leq 12$  g/dL en mujeres en al menos una ocasión ocurrieron en el 11% (2277/20729) de los pacientes tratados con quetiapina.

#### *Interferencia con pantallas de fármacos en orina*

Ha habido informes de literatura que sugieren resultados falsos positivos en inmunoensayos enzimáticos de orina para metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Debe tenerse cuidado en la interpretación de los resultados positivos de detección de fármacos en orina para estos fármacos, y debe considerarse la confirmación mediante una técnica analítica alternativa (por ejemplo, métodos cromatográficos).

#### *Cambios de ECG*

*Adultos:* el 2.5% de los pacientes con quetiapina XR y el 2.3% de los pacientes con placebo tuvieron taquicardia ( $>120$  lpm) en cualquier momento durante los ensayos.

quetiapina XR se asoció con un aumento medio en la frecuencia cardíaca, evaluado por ECG, de 6.3 latidos por minuto en comparación con un aumento medio de 0.4 latidos por minuto para el placebo. Esto es consistente con las tasas de quetiapina. La incidencia de reacciones adversas de taquicardia fue de 1.9% para quetiapina XR en comparación con 0.5% para placebo. El uso de quetiapina se asoció con un aumento medio en la frecuencia cardíaca, evaluado por ECG, de 7 latidos por minuto en comparación con un aumento medio de 1 latido por minuto entre los pacientes con placebo. La ligera tendencia a la taquicardia puede estar relacionada con el potencial de quetiapina de inducir cambios ortostáticos.

Niños y adolescentes: la seguridad y efectividad de quetiapina XR está respaldada por estudios de quetiapina en niños y adolescentes de 10 a 17 años de edad.

En un ensayo agudo (8 semanas) de quetiapina XR en niños y adolescentes (10-17 años de edad) con depresión bipolar, en el que no se estableció la eficacia, aumentos en la frecuencia cardíaca (>110 lpm 10-12 años y 13-17 años) ocurrieron en el 0% de los pacientes que recibieron quetiapina XR y en el 1.2% de los pacientes que recibieron placebo. La frecuencia cardíaca media fue de 3.4 lpm para quetiapina XR, en comparación con 0.3 lpm en el grupo placebo.

En el ensayo agudo (6 semanas) de quetiapina en esquizofrenia en adolescentes (13-17 años de edad), se produjeron aumentos en la frecuencia cardíaca (>110 lpm) en el 5.2% de los pacientes que recibieron quetiapina 400 mg y el 8.5% de los pacientes que recibieron quetiapina 800 mg, en comparación con el 0% de los pacientes que recibieron placebo. La frecuencia cardíaca media fue de 3.8 lpm y 11.2 lpm para los grupos quetiapina 400 mg y 800 mg, respectivamente, en comparación con una disminución de 3.3 lpm en el grupo placebo.

En el ensayo agudo de quetiapina en manía bipolar (3 semanas) en niños y adolescentes (10-17 años de edad), se produjo un aumento de la frecuencia cardíaca (>110 lpm) en el 1.1% de los pacientes que recibieron quetiapina 400 mg y el 4.7% de los pacientes que recibieron quetiapina 600 mg, en comparación con el 0% de los pacientes que recibieron placebo. La frecuencia cardíaca media fue de 12.8 lpm y 13.4 lpm para los grupos quetiapina 400 mg y 600 mg, respectivamente, en comparación con una disminución de 1.7 lpm en el grupo placebo.

#### *Experiencia posterior a la comercialización*

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de quetiapina. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Las reacciones adversas notificadas debido a que estaban temporalmente relacionadas con la terapia con quetiapina incluyen reacción anafiláctica, cardiomiopatía, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hiponatremia, miocarditis, enuresis nocturna, pancreatitis, amnesia retrógrada, rabdomiólisis, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. (SIADH), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), disminución del recuento de plaquetas, reacciones hepáticas graves (incluyendo hepatitis, necrosis hepática e insuficiencia hepática), agranulocitosis, obstrucción intestinal, íleo, isquemia de colon, apnea del sueño y retención urinaria.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

En los estudios clínicos se ha observado sobrevida con sobredosis aguda de hasta 30 g de quetiapina. En un estudio clínico se ha observado un caso de muerte siguiendo una dosis de 13,6 g de quetiapina. En general, los signos y síntomas comunicados correspondieron a una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del medicamento, es decir, somnolencia, sedación, taquicardia e hipotensión.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular severa preexistente pueden tener un riesgo aumentado de complicaciones por sobredosis. Se ha comunicado un caso de hipokalemia y bloqueo AV de primer grado asociados con una sobredosis de 9,6 g de quetiapina. En la experiencia post marketing ha habido muy raros casos de sobredosis de quetiapina sola asociados con muerte, coma o prolongación del QT.

No existe un antídoto específico de quetiapina. En casos de intoxicación severa, debe considerarse la posibilidad de que otros medicamentos estén implicados, por lo que se recomienda la aplicación de procedimientos médicos intensivos, tales como establecer y mantener vías respiratorias abiertas, garantizar una oxigenación y ventilación adecuadas y supervisar y apoyar el aparato cardiovascular.

Debe mantenerse estrecho control médico hasta que el paciente se recupere.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

**Esta especialidad medicinal está libre de gluten.**

## **PRESENTACIÓN**

Envases con 10, 30, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos de acción prolongada, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: .../.../...

## **FORMA DE CONSERVACIÓN**

- Conservar a temperatura menor a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

Certificado N° 55.092

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-62380921- CASASCO - Prospectos ROSTRUM XR - Certificado N55.092

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 49 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.07.10 09:34:46 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.07.10 09:35:00 -03:00

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**CONSULTE A SU MÉDICO**  
**ROSTRUM XR**  
**QUETIAPINA (como fumarato), 50, 200 y 300 mg**  
*Comprimidos recubiertos de acción prolongada*

**Venta Bajo Receta Archivada**

Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **ROSTRUM XR** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

***Fórmulas***

Cada comprimido recubierto de acción prolongada x 50 mg. contiene:

Quetiapina (como fumarato) 50,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa, Povidona K-30, Hidroxipropilmetilcelulosa K4, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Polietilenglicol 6000, Bióxido de titanio, Talco, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo.

Cada comprimido recubierto de acción prolongada x 200 mg. contiene:

Quetiapina (como fumarato) 200,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa, Povidona K-30, Hidroxipropilmetilcelulosa K4, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Polietilenglicol 6000, Bióxido de titanio, Talco, Óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido recubierto de acción prolongada x 300 mg. contiene:

Quetiapina (como fumarato) 300,00 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina, Lactosa, Povidona K-30, Hidroxipropilmetilcelulosa K4, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Polietilenglicol 6000, Bióxido de titanio, Talco, Óxido de hierro amarillo.

**¿Qué es ROSTRUM XR y para qué se usa?**

ROSTRUM XR contiene quetiapina, fármaco que pertenece a un grupo de medicamentos denominados antipsicóticos, que mejoran los síntomas de ciertas enfermedades mentales.

ROSTRUM XR está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia. También está indicado en el tratamiento de los episodios del llamado desorden bipolar, tanto en

episodios maníacos (con excitación), depresivos o mixtos. ROSTRUM XR también se utiliza en el mantenimiento de la recurrencia del desorden bipolar (como medicación asociada) y como adyuvante en el Síndrome Depresivo Mayor. ROSTRUM XR puede emplearse sólo o asociado a otros medicamentos, según el caso clínico.

### **Antes de usar ROSTRUM XR**

#### ***No use ROSTRUM XR si***

- Es alérgico a quetiapina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
  - algunos medicamentos para el tratamiento del VIH (contra el SIDA).
  - medicamentos del tipo de los azoles indicados para el tratamiento de las infecciones causadas por hongos, como ketoconazol o itraconazol.
  - eritromicina o claritromicina (para las infecciones producidas por bacterias).
  - nefazodona (para la depresión).

No tome quetiapina si algo de lo anteriormente mencionado es aplicable a usted. Si tiene alguna duda, consulte a su médico antes de tomar quetiapina

### ***Tenga especial cuidado con ROSTRUM XR***

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 (hipotensión).
- Ha tenido un accidente cerebrovascular, especialmente si es anciano.
- Tiene problemas de hígado.
- Alguna vez ha presentado un ataque epiléptico (convulsiones).
- Padece diabetes o tiene riesgo de padecer diabetes. Si es así, su médico podría controlar sus niveles de azúcar en sangre mientras esté tomando quetiapina.
- Usted sabe que ha tenido en el pasado niveles bajos de glóbulos blancos (los cuales pueden o no haber sido causado por otros medicamentos).
- 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, mientras está tomando este medicamento, experimenta:

- temperatura alta (fiebre), rigidez muscular, sensación de confusión y cambios en el nivel de consciencia.
- movimientos involuntarios y anormales, especialmente de la lengua, la boca y la mandíbula, muecas faciales, parpadeo rápido y movimientos incontrolables de brazos, piernas y dedos de las manos y de los pies.
- temblores, torsiones y movimientos repetitivos o posturas anormales del cuerpo, dificultad para hablar y agitación y rigidez muscular.
- mareo o se siente muy somnoliento. Esto puede aumentar el riesgo de lesiones accidentales (caídas) en pacientes de edad avanzada.
- dificultad para tragar.
- aumento de peso. Su médico podría necesitar controlarle detenidamente.
- Alteraciones en la visión u otras dificultades visuales. Su médico deberá evaluar si no está desarrollando cataratas (opacificación del cristalino del ojo)

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.

En caso de ingresar en un hospital comunique al personal sanitario que está tomando quetiapina.

#### Cardiopatía y miocarditis



Se han reportado cardiomiopatía y miocarditis (dos formas de enfermedad del músculo cardíaco) durante los ensayos clínicos y en la experiencia de comercialización. Si su médico sospecha que usted padece cardiomiopatía y miocarditis debería considerarse discontinuar Quetiapina.

### **Toma simultánea de otros medicamentos**

Los fármacos fenitoína y carbamazepina (antiepilépticos) pueden aumentar la velocidad del metabolismo de la quetiapina.

- *Advierta a su médico si está tomando* algunos medicamentos para el tratamiento del VIH (contra el SIDA).
- medicamentos del tipo de los azoles indicados para el tratamiento de las infecciones causadas por hongos, como ketoconazol o itraconazol.
- eritromicina o claritromicina (para las infecciones producidas por bacterias).
- nefazodona (para la depresión).

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

- Medicamentos para la epilepsia (como fenitoína o carbamazepina).
- Medicamentos para la presión arterial alta.
- Barbitúricos (para la dificultad en dormirse).
- Tioridazina (otro medicamento antipsicótico).
- Medicamentos que afecten los latidos 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.

### **¿Cómo usar ROSTRUM XR?**

Se recomienda que tome ROSTRUM XR sin alimentos o a lo sumo con una comida liviana. Los comprimidos deben tragarse enteros sin partirlos, masticarlos o triturarlos, preferentemente por la noche. La dosis inicial recomendada es de 300 mg/día, para luego ajustar la dosis en un rango de 400-800 mg/día, de acuerdo a la respuesta y tolerancia del paciente. Los aportes de dosis pueden hacerse con intervalo de 1 día como mínimo.

Para el tratamiento de la Esquizofrenia: la dosis de inicio habitual es 50 mg en adolescentes y 300 mg en adultos. Usted deberá tomar un número cada vez mayor de comprimidos durante los primeros 4 días de tratamiento. A partir del cuarto día de

tratamiento en adelante la dosis puede aumentarse más, dependiendo de cómo responde usted al tratamiento. Su médico le indicará cuántos comprimidos debe tomar cada día. La dosis máxima diaria es de 800 mg de quetiapina al día.

Para el tratamiento del episodio maníaco asociado al trastorno bipolar: la dosis inicial habitual es de 50 mg de quetiapina y de 300 mg en adultos. La dosis puede aumentarse más, dependiendo de cómo responde usted al tratamiento. Su médico le indicará cuántos comprimidos debe tomar cada día. La dosis máxima diaria es de 800 mg de quetiapina al día.

Para el tratamiento de los episodios depresivos del síndrome bipolar la dosis inicial es de 50 mg/día hasta un máximo de 300 mg/día. Para la prevención de la recurrencia del síndrome bipolar debe tomarse la misma dosis efectiva en el episodio agudo, al acostarse.

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

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No tome quetiapina durante el embarazo, a menos que lo haya consultado a su médico. No debe utilizar quetiapina si está en período de lactancia materna.

Los recién nacidos de madres que han utilizado quetiapina en el último trimestre de embarazo pueden presentar los siguientes síntomas: temblor, rigidez de los músculos y/o debilidad, somnolencia, agitación, problemas para respirar y para recibir alimentación. Si su hijo recién nacido presenta cualquiera de estos síntomas, póngase en contacto con su médico.

### ***Uso en niños***

Quetiapina no debe ser utilizado por niños menores a 10 años de edad.

### ***Uso en ancianos***

Si es usted anciano es posible que su médico le indique una dosis más baja.

### ***Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos***

Quetiapina puede producir somnolencia. No debe conducir, manejar maquinaria pesada, ni practicar otras actividades potencialmente peligrosas hasta conocer cómo lo afecta el tratamiento con quetiapina.

### ***Toma conjunta de ROSTRUM XR con alimentos y bebidas***

- Es preferible tomar ROSTRUM XR sin alimentos o luego de una comida ligera.
- Tenga cuidado con la cantidad de alcohol que ingiera. Esto es debido a que el efecto combinado de quetiapina y alcohol puede producir somnolencia.
- No tome jugo de pomelo mientras esté tomando quetiapina. Puede afectar a la forma en la que el medicamento actúa.

## **Uso apropiado del medicamento ROSTRUM XR**

### ***Si se olvidó de tomar ROSTRUM XR***

Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde, a no ser que se acerque ya la hora de tomar la siguiente dosis. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

## **A tener en cuenta mientras toma ROSTRUM XR**

### ***Efectos indeseables (adversos)***

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas con el uso de quetiapina de acción prolongada (incidencia del 5% o mayor) y observadas en un porcentaje con quetiapina de acción prolongada al menos dos veces el del placebo fueron boca seca (12%), somnolencia (12%), mareos (10%), y dispepsia (5%).

*Reacciones Adversas que ocurrieron en menos del 5% de los pacientes y fueron consideradas relacionadas con el fármaco (incidencia mayor que el placebo y en concordancia con la farmacología conocida de la clase terapéutica) en orden de frecuencia decreciente:* aumento de la frecuencia cardíaca, hipotensión, hipotensión ortostática (al ponerse de pie) aumento de peso, temblor, acatisia, aumento del apetito, visión borrosa, mareo postural, fiebre, disartria, distonía, aumento de la salivación, síncope, discinesia tardía (movimientos incontrolables principalmente en boca, lengua y mandíbula) distalgia, leucopenia y rash. Las siguientes reacciones adversas también se han informado con quetiapina: reacción anafiláctica, edema periférico, rinitis, eosinofilia, hipersensibilidad, aumentos de los niveles en sangre de la enzima gamaglutamil transferasa y síndrome de piernas inquietas.

*Síndrome neuroléptico maligno:* los tratamientos con antipsicóticos se han asociado en ocasiones con el llamado síndrome neuroléptico maligno. Sus manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK). En tal caso, debe suspenderse la administración de ROSTRUM XR y aplicarse un tratamiento médico adecuado.

Síndrome extrapiramidal (SEP) la incidencia de cualquier reacción adversa potencialmente relacionada con los SEP (p ej. temblor, distonía, rigidez muscular fue del 8% para quetiapina de acción prolongada y del 5% en el grupo tratado con placebo.

Trastornos cardíacos: cardiomiopatía y miocarditis (frecuencia no conocida).

Trastornos de piel y tejido subcutáneo: vasculitis cutánea (frecuencia no conocida)

### **¿Cómo conservar ROSTRUM XR?**

- Conservado a temperatura menor a 30°C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

**Esta especialidad medicinal está libre de gluten.**

### **Presentación**

Envases con 10, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de acción prolongada, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

### ***Si Ud. toma dosis mayores de ROSTRUM XR de las que debiera***

Los efectos descriptos corresponden a una exageración de los efectos conocidos del medicamento, es decir somnolencia, sedación, taquicardia e hipotensión arterial.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.**

**No lo recomiende a otras personas”.**

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar**

**la ficha que está en la Página Web de la ANMAT**

**<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a**

**ANMAT responde 0800-333-1234”**

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

Certificado N° 55.092

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-62380921- CASASCO - inf pacientes ROSTRUM XR - Certificado N55.092.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.07.10 09:52:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.07.10 09:52:23 -03:00

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**CONSULTE A SU MÉDICO**  
**ROSTRUM**  
**QUETIAPINA (como fumarato) 25, 100 y 200 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

**Venta Bajo Receta Archivada**

Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **ROSTRUM** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

***Fórmulas***

Comprimidos recubiertos x 25 mg:

Cada comprimido recubierto contiene:

Quetiapina (como fumarato) 25,00 mg. Excipientes: Crospovidona, Estearato de magnesio, Almidón glicolato sódico, Celulosa microcristalina, Povidona K 30, Hidroxipropilmetilcelulosa E-15, Polietilenglicol 6000, Bióxido de titanio, Talco, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo.

Comprimidos recubiertos x 100 mg:

Cada comprimido recubierto contiene:

Quetiapina (como fumarato) 100,00 mg. Excipientes: Crospovidona, Estearato de magnesio, Almidón glicolato sódico, Celulosa microcristalina, Povidona K 30, Hidroxipropilmetilcelulosa E-15, Polietilenglicol 6000, Bióxido de titanio, Talco, Óxido de hierro amarillo.

Comprimidos recubiertos x 200 mg:

Cada comprimido recubierto contiene:

Quetiapina (como fumarato) 200,00 mg. Excipientes: Crospovidona, Estearato de magnesio, Almidón glicolato sódico, Celulosa microcristalina, Povidona K 30, Hidroxipropilmetilcelulosa E-15, Polietilenglicol 6000, Bióxido de titanio, Talco.

**¿Qué es ROSTRUM y para qué se usa?**

**ROSTRUM** contiene quetiapina que pertenece a un grupo de medicamentos denominados antipsicóticos que mejoran los síntomas de ciertas enfermedades mentales.

**ROSTRUM** está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia. También está indicado en el tratamiento del síndrome bipolar (en episodios maníacos, depresivos y en la prevención de la recurrencia).

### **Antes de usar ROSTRUM**

#### **No use ROSTRUM si**

- Es alérgico a quetiapina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
  - algunos medicamentos para el tratamiento del VIH (contra el SIDA).
  - medicamentos del tipo de los azoles indicados para el tratamiento de las infecciones causadas por hongos, como ketoconazol o itraconazol.
  - eritromicina o claritromicina (para las infecciones producidas por bacterias).
  - nefazodona (para la depresión).

#### **Tenga especial cuidado con ROSTRUM**

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 (hipotensión).
- Ha tenido un accidente cerebrovascular, especialmente si es anciano.
- Tiene problemas de hígado.
- Alguna vez ha presentado un ataque epiléptico (convulsiones).
- Padece diabetes o tiene riesgo de padecer diabetes. Si es así, su médico podría controlar sus niveles de azúcar en sangre mientras esté tomando quetiapina.
- Usted sabe que ha tenido en el pasado niveles bajos de glóbulos blancos (los cuales pueden o no haber sido causado por otros medicamentos).
- 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, mientras está tomando este medicamento, experimenta:

- Temperatura alta (fiebre), rigidez muscular, sensación de confusión y cambios en el nivel de consciencia.
  - Movimientos involuntarios y anormales, especialmente de la lengua, la boca y la mandíbula, muecas faciales, parpadeo rápido y movimientos incontrolables de brazos, piernas y dedos de las manos y de los pies.
  - Temblores, torsiones y movimientos repetitivos o posturas anormales del cuerpo, dificultad para hablar y agitación y rigidez muscular.
  - Mareo o se siente muy somnoliento. Esto puede aumentar el riesgo de lesiones accidentales (caídas) en pacientes de edad avanzada.
  - Dificultad para tragar.
  - Aumento de peso. Su médico podría necesitar controlarle detenidamente.
  - Alteraciones en la visión u otras dificultades visuales. Su médico deberá evaluar si no está desarrollando cataratas (pacificación del cristalino del ojo)
- 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.

En caso de ingresar en un hospital comunique al personal sanitario que está tomando quetiapina.



### Cardiopatía y miocarditis

Se han reportado cardiomiopatía y miocarditis (dos formas de enfermedad del músculo cardíaco) durante los ensayos clínicos y en la experiencia de comercialización. Si su médico sospecha que usted padece cardiomiopatía y miocarditis debería considerarse discontinuar Quetiapina.

### ***Toma simultánea de otros medicamentos***

Comuníquese a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

No tome quetiapina si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos:

- Algunos medicamentos para el VIH.
- Medicamentos de tipo azol (para las infecciones causadas por hongos).
- Eritromicina o claritromicina (para las infecciones producidas por bacterias).
- 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 presión 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.

### **¿Cómo usar ROSTRUM?**

Siga exactamente las instrucciones de su médico sobre cuándo y cómo tomar los comprimidos de este medicamento. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Esta medicación está destinada a pacientes adultos. Recuerde tomar siempre su medicamento. Su médico le indicará la duración de su tratamiento con quetiapina. No suspenda el tratamiento a menos que su médico se lo diga.

Para el tratamiento de la Esquizofrenia: la dosis de inicio habitual es 50 mg. Usted deberá tomar un número cada vez mayor de comprimidos durante los primeros 4 días

de tratamiento. A partir del cuarto día de tratamiento en adelante la dosis puede aumentarse más, dependiendo de cómo responde usted al tratamiento. Su médico le indicará cuántos comprimidos debe tomar cada día.

Para el tratamiento del episodio maníaco asociado al trastorno bipolar: la dosis inicial habitual es de 100 mg de quetiapina. A partir del cuarto día de tratamiento en adelante la dosis puede aumentarse más, dependiendo de cómo responde usted al tratamiento. Su médico le indicará cuántos comprimidos debe tomar cada día.

Para el tratamiento de a fase depresiva del síndrome bipolar, ROSTRUM se suministra una vez al día al acostarse con dosis inicial de 50 mg, que será ajustada en forma creciente por su médico.

Para la prevención de la recurrencia del trastorno bipolar, se debe continuar con la mínima dosis que fuera efectiva para el control del episodio.

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

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No tome quetiapina durante el embarazo, a menos que lo haya consultado a su médico. No debe utilizar quetiapina si está en período de lactancia materna.

### ***Uso en niños***

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

### ***Uso en ancianos***

S si es usted anciano, su médico puede darle una dosis más baja.

### ***Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos***

Quetiapina puede producir somnolencia. No debe conducir, manejar maquinaria pesada, ni practicar otras actividades potencialmente peligrosas hasta conocer cómo lo afecta el tratamiento con quetiapina.

### ***Toma conjunta de ROSTRUM con alimentos y bebidas***

- La quetiapina se puede tomar con o sin alimentos.

- Tenga cuidado con la cantidad de alcohol que ingiera. Esto es debido a que el efecto combinado de quetiapina y alcohol puede producir somnolencia.
- No tome jugo de pomelo mientras esté tomando quetiapina. Puede afectar a la forma en la que el medicamento actúa.

### **Uso apropiado del medicamento ROSTRUM**

#### ***Si se olvidó de tomar ROSTRUM***

Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde, a no ser que se acerque ya la hora de tomar la siguiente dosis. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

### **A tener en cuenta mientras toma ROSTRUM**

#### ***Efectos indeseables (adversos)***

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Si aparece alguno de los siguientes efectos adversos, deje de tomar quetiapina y acuda al médico o vaya al hospital más cercano inmediatamente, ya que puede necesitar atención médica urgente:**

#### **Poco frecuentes**

Ataques epilépticos o convulsiones.

- Reacciones alérgicas que pueden incluir ronchas abultadas (habones), hinchazón de la piel e hinchazón alrededor de la boca.
- Movimientos incontrolables, principalmente de la lengua, la boca y la mandíbula, aunque también de los brazos, las piernas y los dedos de las manos y de los pies, muecas faciales y parpadeo rápido. Éstos podrían ser síntomas de una enfermedad llamada “discinesia tardía”.

#### **Raros**

- Una combinación de temperatura alta (fiebre), sudoración, rigidez muscular, sentirse muy somnoliento o mareado, gran aumento de la tensión arterial y latidos cardíacos rápidos (un trastorno denominado “síndrome neuroléptico maligno”).
- Color amarillento en la piel y ojos (ictericia).
- Inflamación del hígado (hepatitis).
- Erección de larga duración y dolorosa (priapismo).

- 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
- Inflamación del páncreas (pancreatitis). Los síntomas pueden incluir dolor fuerte en el abdomen y la espalda, náuseas y vómitos.

### **Muy raros**

- 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).
- Erupción grave, ampollas o manchas rojas en la piel (síndrome de Stevens-Johnson).

### **Frecuencia no conocida**

- Enfermedades graves de la piel llamadas “necrólisis epidérmica tóxica” (erupción cutánea grave con enrojecimiento, descamación e inflamación de la piel parecida a una quemadura grave) y “eritema multiforme” (manchas rojas irregulares en la piel de las manos y los brazos).

### **Otros posibles efectos adversos**

#### ***Muy frecuentes***

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 quetiapina (podría dar lugar a caídas).
- Síntomas de discontinuación (síntomas que se producen cuando usted deja de tomar quetiapina incluyen no ser capaz de dormir (insomnio), 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.
- Movimientos musculares anormales. Éstos incluyen dificultad para iniciar los movimientos musculares, temblor, sensación de inquietud o rigidez muscular sin dolor.

#### ***Frecuentes***

Latido cardíaco rápido.

- Sensación de latidos cardiacos inusuales (palpitaciones).
- Falta de aire (disnea)
- Nariz taponada.
- Estreñimiento, estómago revuelto (indigestión), vómitos.
- Sensación de debilidad, desmayo (podría dar lugar a caídas).
- Hinchazón de brazos o piernas.
- Tensión arterial baja cuando se está de pie. Esto puede hacer que usted se sienta mareado o desmayado (podría dar lugar a caídas).
- Aumento de los niveles de glucosa (azúcar) en la sangre.
- Visión borrosa.
- Sueños anormales y pesadillas.
- Aumento del apetito.
- Sentirse irritado.
- Fiebre.
- Trastorno en el habla y en el lenguaje.
- Pensamientos de suicidio y empeoramiento de su depresión.

#### ***Poco frecuentes***

- Sensaciones desagradables en las piernas (también denominado síndrome de las piernas inquietas).
- Dificultad para tragar.
- Disfunción sexual.
- Enfermedad del corazón llamada “prolongación del QT” que puede afectar al ritmo de los latidos del corazón (medido con un electrocardiograma).
- Diabetes o empeoramiento de la diabetes preexistente.
- Latidos del corazón lentos

#### ***Raros***

Hinchazón de las mamas y producción inesperada de leche (galactorrea).

- Trastorno menstrual.
- Síndrome metabólico (cambios en el peso, glucosa en sangre y ciertos lípidos en sangre que pueden aumentar el riesgo de problemas de corazón y diabetes).
- Caminar, hablar y comer mientras se está dormido.
- Disminución de la temperatura corporal.

#### ***Muy raros***

- Secreción inadecuada de una hormona que controla el volumen de orina.

- Rotura muscular anormal (rabdomiólisis) con síntomas como dolor muscular, debilidad e hinchazón, que puede producir problemas en el riñón (la orina puede oscurecerse).

Frecuencia no conocida

- Trastornos cardíacos: cardiomiopatía y miocarditis
- Trastornos de piel y tejido subcutáneo: vasculitis cutánea.

La clase de medicamentos a los que pertenece quetiapina puede causar problemas en el ritmo cardíaco que pueden ser serios y, en casos graves, podrían ser mortales.

Algunos efectos adversos se observan sólo cuando se realiza un análisis de sangre. Éstos incluyen cambios en la cantidad de ciertas grasas (triglicéridos y colesterol total), enzimas (transaminasa y creatinfosfoquinasa séricas), hormonas tiroideas, electrolitos (sodio) o azúcar (glucosa) en la sangre, descensos en el número de ciertos tipos de células sanguíneas y plaquetas 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 mujeres, no tener el período menstrual o tener períodos irregulares.

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

### **¿Cómo conservar ROSTRUM?**

- Conservar entre 15 y 30 °C, proteger de la humedad.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

**Esta especialidad medicinal está libre de gluten.**

### **Presentación**

Envases con 10, 20, 30, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: .../.../...

***Si Ud. toma dosis mayores de ROSTRUM de las que debiera***

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.**

**No lo recomienda a otras personas”.**

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar**

**la ficha que está en la Página Web de la ANMAT**

**<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a**

**ANMAT responde 0800-333-1234”**

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA  
NACIÓN

Certificado N° 55.092

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-62380921- CASASCO - Inf pacientes ROSTRUM - Certificado N55.092

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.07.10 09:53:35 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.07.10 09:53:36 -03:00