



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-21777970-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-21777970-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada QUETIAZIC / QUETIAPINA FUMARATO; QUETIAZIC XR / QUETIAPINA FUMARATO forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / QUETIAPINA FUMARATO 25mg -100mg – 200mg – 300mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE ACCIÓN PROLONGADA / QUETIAPINA FUMARATO 50mg – 200mg – 300mg – 400mg; aprobada por Certificado N° 49.836.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada QUETIAZIC / QUETIAPINA FUMARATO; QUETIAZIC XR / QUETIAPINA FUMARATO; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / QUETIAPINA FUMARATO 25mg - 100mg – 200mg – 300mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE ACCIÓN PROLONGADA / QUETIAPINA FUMARATO 50mg – 200mg – 300mg – 400mg; los nuevos prospectos obrantes en los documentos IF-2024-42316038-APN-DERM#ANMAT; IF-2024-42316681-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrantes en los documentos IF-2024-42317445-APN-DERM#ANMAT; IF-2024-42318177-APN-DERM#ANMAT .

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.836 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3°. – Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-21777970-APN-DGA#ANMAT

gp

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.05.10 16:58:54 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.10 16:58:56 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

QUETIAZIC XR QUETIAPINA

50 mg – 200 mg – 300 mg – 400 mg

Comprimidos Recubiertos de Acción Prolongada – Vía Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para paciente.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es QUETIAZIC XR y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar QUETIAZIC XR.
- 3- ¿Cómo tomar QUETIAZIC XR?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

1- ¿QUÉ ES QUETIAZIC XR Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

QUETIAZIC XR contiene una sustancia denominada quetiapina y pertenece a un grupo de medicamentos denominados antipsicóticos. QUETIAZIC XR se presenta en comprimidos recubiertos de acción prolongada, lo cual significa que la sustancia activa se libera lentamente del comprimido, por lo que sólo hay que tomarlo una vez al día.

QUETIAZIC XR es un medicamento recetado para tratar:

- Esquizofrenia

- Trastorno bipolar

2- ANTES DE TOMAR QUETIAZIC XR:

No tome QUETIAZIC XR:

- Si es alérgico a la quetiapina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Tenga especial cuidado:

La depresión y otras enfermedades mentales graves son las causas más importantes de los pensamientos y acciones suicidas. Algunas personas pueden tener un riesgo particularmente alto de tener pensamientos o acciones suicidas. Estas incluyen personas que tienen (o tienen antecedentes familiares de) depresión, trastorno bipolar (también llamada enfermedad maníaco-depresiva) o pensamientos o acciones suicidas.

¿Cómo puedo vigilar y tratar de prevenir pensamientos y acciones suicidas en mí o en un miembro de mi familia?

- Preste mucha atención a cualquier cambio, especialmente cambios repentinos en el estado de ánimo, comportamientos, pensamientos o sentimientos. Esto es muy importante cuando se inicia el tratamiento con un medicamento antidepresivo o cuando se cambia la dosis.
- Llame a su médico de inmediato para informar cambios nuevos o repentinos en el estado de ánimo, el comportamiento, los pensamientos o los sentimientos.
- Mantenga todas las visitas de seguimiento con el médico según lo programado. Llame a su médico entre las visitas según sea necesario, especialmente si tiene inquietudes sobre los síntomas.

Llame a un médico de inmediato si usted o su familiar tienen alguno de los siguientes síntomas, especialmente si son nuevos, empeoran o le preocupan:

- Pensamientos sobre el suicidio o la muerte.
- Intentos de suicidio
- Depresión nueva o empeorada

- Ansiedad nueva o empeorada
- Se siente muy agitado o inquieto
- Ataques de pánico
- Problemas para dormir (insomnio)
- Irritabilidad nueva o empeorada
- Actúa agresivamente, enojado o violento.
- Actúa sobre impulsos peligrosos.
- Presenta un aumento extremo de la actividad y el habla (manía)
- Presenta otros cambios inusuales en el comportamiento o el estado de ánimo.

Tenga en cuenta que:

Antes de tomar QUETIAZIC XR, debe informar a su médico si tiene o ha tenido:

- Diabetes o niveles altos de azúcar en la sangre en usted o su familia. Su médico debe controlar su azúcar en la sangre antes de comenzar el tratamiento con QUETIAZIC XR y también durante la terapia.
- Niveles altos de colesterol total, triglicéridos o colesterol LDL o niveles bajos de colesterol HDL
- Presión arterial alta o baja
- Bajo recuento de glóbulos blancos
- Cataratas
- Convulsiones
- Pruebas anormales de tiroides
- Altos niveles de prolactina
- Problemas del corazón
- Problemas hepáticos
- Cualquier otra condición médica
- Si usted está embarazada o dando de mamar avise a su médico antes de iniciar el tratamiento con QUETIAZIC.
- Si tiene o ha tenido una afección en la que no puede vaciar completamente su vejiga (retención urinaria), tiene una próstata agrandada, o estreñimiento, o aumento de la presión dentro de sus ojos.

Debe informarle a su médico acerca de todos los medicamentos que toma o ha tomado recientemente, incluidos los medicamentos recetados, los medicamentos de venta libre, los productos naturales o a base de hierbas y las vitaminas. QUETIAZIC XR y otros medicamentos pueden afectarse entre sí y causar efectos secundarios graves. QUETIAZIC XR puede afectar la forma en que funcionan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la forma en que funciona QUETIAZIC XR.

Debe informar a su médico si debe realizarse una prueba de detección de medicamentos en la orina, ya que QUETIAZIC XR puede afectar los resultados de su prueba. Dígales a los que le harán la prueba que está tomando QUETIAZIC XR.

No conduzca, no maneje herramientas o máquinas, ni realice otras actividades peligrosas hasta que usted sepa cómo le afecta este medicamento. QUETIAZIC XR puede disminuir su estado de alerta, producirle mareos y alteraciones de la vista.

Evite sobrecalentarse o deshidratarse. Para esto:

- No haga demasiado ejercicio.
- En clima caluroso, permanezca adentro en un lugar fresco si es posible.
- Mantente alejado del sol.
- No use demasiada ropa o ropa pesada.
- Beba abundante agua.

No beba alcohol mientras esté tomando QUETIAZIC XR. Puede empeorar algunos efectos secundarios de QUETIAZIC XR.

QUETIAZIC XR contiene lactosa. Si su médico le ha dicho que tiene una intolerancia a algunos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

3- ¿CÓMO TOMAR QUETIAZIC XR?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Tome QUETIAZIC XR por vía oral, con una comida ligera o sin alimentos.

El comprimido de QUETIAZIC XR debe ser tragado entero. No lo divida, no lo mastique, ni lo triture.

Si olvidó tomar QUETIAZIC XR:

Si olvida tomar una dosis de QUETIAZIC XR, tómela tan pronto como se acuerde. Si está cerca de su próxima dosis, omita la dosis olvidada. Sólo tome la siguiente dosis a en su horario regular.

No tome 2 dosis al mismo tiempo a menos que su médico se lo indique. Si no está seguro de su dosis, llame a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con QUETIAZIC XR:

No deberá interrumpir el tratamiento, salvo que el médico se lo indique.

Si toma más QUETIAZIC XR del que debiera:

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

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

4- POSIBLES EVENTOS ADVERSOS:

Los efectos secundarios más comunes de QUETIAZIC XR incluyen:

En adultos:

- Boca seca
- Estreñimiento
- Mareos
- Apetito incrementado
- Malestar estomacal
- Fatiga
- Congestión nasal
- Dificultad para moverse
- Alteración en el habla o el lenguaje

En niños y adolescentes:

- Somnolencia
- Mareos
- Fatiga
- Congestión nasal
- Apetito incrementado
- Malestar estomacal
- Vómitos
- Boca seca
- Taquicardia
- Aumento de peso

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de QUETIAZIC XR. Para más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del

laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:

No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster. La fecha de caducidad es el día del mes que se indica.

Conservar a temperatura ambiente preferentemente entre 15° y 30° C.

No utilice este medicamento si observa que los comprimidos están rotos o desmenuzados.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL:

Cada envase contiene:

El principio activo es quetiapina. QUETIAZIC XR comprimidos recubiertos de acción prolongada pueden contener 50, 200, 300 ó 400 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina).

Los demás componentes son:

- Para los comprimidos recubiertos de acción prolongada de 50 mg: hidroxipropilmetilcelulosa, citrato de sodio dihidrato, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, óxido de hierro rojo (CI77491), óxido de hierro amarillo (CI77492), polietilenglicol (*), hidroxipropilmetilcelulosa (*), polisorbato 80 (*), dióxido de titanio (*).

(*) Forman parte del excipiente opadry blanco.

- Para los comprimidos recubiertos de acción prolongada de 200 mg: hidroxipropilmetilcelulosa, citrato de sodio dihidrato, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, óxido de hierro amarillo (CI77492), polietilenglicol (*), hidroxipropilmetilcelulosa (*), polisorbato 80 (*), dióxido de titanio (*).

(*) Forman parte del excipiente opadry blanco.

- Para los comprimidos recubiertos de acción prolongada de 300 mg: hidroxipropilmetilcelulosa, citrato de sodio dihidrato, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, óxido de hierro amarillo (CI77492), polietilenglicol (*), hidroxipropilmetilcelulosa (*), polisorbato 80 (*), dióxido de titanio (*).

(*) Forman parte del excipiente opadry blanco.

- Para los comprimidos recubiertos de acción prolongada de 400 mg: hidroxipropilmetilcelulosa, citrato de sodio dihidrato, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polietilenglicol (*), hidroxipropilmetilcelulosa (*), polisorbato 80 (*), dióxido de titanio (*).

(*) Forman parte del excipiente opadry blanco.

Presentaciones:

Envases conteniendo 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos de acción prolongada.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 49.836

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur - Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (Monte Verde S.A.).

Fecha de última revisión: / /



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Información para el paciente Comprimidos de Acción Prolongada - EX-2022-21777970- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.25 10:01:53 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.25 10:01:53 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

QUETIAZIC®
QUETIAPINA
25 mg - 100 mg - 200 mg - 300 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para paciente.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es QUETIAZIC y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar QUETIAZIC.
- 3- ¿Cómo utilizar QUETIAZIC?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

1- ¿QUÉ ES QUETIAZIC Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

QUETIAZIC contiene una sustancia denominada quetiapina y pertenece a un grupo de medicamentos denominados antipsicóticos.

QUETIAZIC es un medicamento recetado para tratar:

- Esquizofrenia
- Trastorno bipolar

2- ANTES DE TOMAR QUETIAZIC:

No tome QUETIAZIC:

- Si es alérgico a la quetiapina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Tenga especial cuidado:

La depresión y otras enfermedades mentales graves son las causas más importantes de los pensamientos y acciones suicidas. Algunas personas pueden tener un riesgo particularmente alto de tener pensamientos o acciones suicidas. Estas incluyen personas que tienen (o tienen antecedentes familiares de) depresión, trastorno bipolar (también llamada enfermedad maníaco-depresiva) o pensamientos o acciones suicidas.

¿Cómo puedo vigilar y tratar de prevenir pensamientos y acciones suicidas en mí o en un miembro de mi familia?

- Preste mucha atención a cualquier cambio, especialmente cambios repentinos en el estado de ánimo, comportamientos, pensamientos o sentimientos. Esto es muy importante cuando se inicia el tratamiento con un medicamento antidepresivo o cuando se cambia la dosis.
- Llame a su médico de inmediato para informar cambios nuevos o repentinos en el estado de ánimo, el comportamiento, los pensamientos o los sentimientos.
- Mantenga todas las visitas de seguimiento con el médico según lo programado. Llame a su médico entre las visitas según sea necesario, especialmente si tiene inquietudes sobre los síntomas.

Llame a un médico de inmediato si usted o su familiar tienen alguno de los siguientes síntomas, especialmente si son nuevos, empeoran o le preocupan:

- Pensamientos sobre el suicidio o la muerte.
- Intentos de suicidio
- Depresión nueva o empeorada
- Ansiedad nueva o empeorada
- Se siente muy agitado o inquieto
- Ataques de pánico

- Problemas para dormir (insomnio)
- Irritabilidad nueva o empeorada
- Actúa agresivamente, enojado o violento.
- Actúa sobre impulsos peligrosos.
- Presenta un aumento extremo de la actividad y el habla (manía)
- Presenta otros cambios inusuales en el comportamiento o el estado de ánimo.

Tenga en cuenta que:

Antes de tomar QUETIAZIC, debe informar a su médico si tiene o ha tenido:

- Diabetes o niveles altos de azúcar en la sangre en usted o su familia. Su médico debe controlar su azúcar en la sangre antes de comenzar el tratamiento con QUETIAZIC y también durante la terapia.
- Niveles altos de colesterol total, triglicéridos o colesterol LDL o niveles bajos de colesterol HDL
- Presión arterial alta o baja
- Bajo recuento de glóbulos blancos
- Cataratas
- Convulsiones
- Pruebas anormales de tiroides
- Altos niveles de prolactina
- Problemas del corazón
- Problemas hepáticos
- Cualquier otra condición médica
- Si usted está embarazada o dando de mamar avise a su médico antes de iniciar el tratamiento con QUETIAZIC.
- Si tiene o ha tenido una afección en la que no puede vaciar completamente su vejiga (retención urinaria), tiene una próstata agrandada, o estreñimiento, o aumento de la presión dentro de sus ojos.

Debe informarle a su médico acerca de todos los medicamentos que toma o ha tomado recientemente, incluidos los medicamentos recetados, los medicamentos de venta libre, los productos naturales o a base de hierbas y las vitaminas. QUETIAZIC y otros medicamentos pueden afectarse entre sí y causar efectos secundarios graves. QUETIAZIC puede afectar la forma en

que funcionan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la forma en que funciona QUETIAZIC.

Debe informar a su médico si debe realizarse una prueba de detección de medicamentos en la orina, ya que QUETIAZIC puede afectar los resultados de su prueba. Dígales a los que le harán la prueba que está tomando QUETIAZIC.

No conduzca, no maneje herramientas o máquinas, ni realice otras actividades peligrosas hasta que usted sepa cómo le afecta este medicamento. QUETIAZIC puede disminuir su estado de alerta, producirle mareos y alteraciones de la vista.

Evite sobrecalentarse o deshidratarse. Para esto:

- No haga demasiado ejercicio.
- En clima caluroso, permanezca adentro en un lugar fresco si es posible.
- Mantente alejado del sol.
- No use demasiada ropa o ropa pesada.
- Beba abundante agua.

No beba alcohol mientras esté tomando QUETIAZIC. Puede empeorar algunos efectos secundarios de QUETIAZIC.

QUETIAZIC contiene lactosa. Si su médico le ha dicho que tiene una intolerancia a algunos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

3- ¿CÓMO UTILIZAR QUETIAZIC?

Tome QUETIAZIC exactamente como su médico le indica que lo tome.

No cambie la dosis usted mismo.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Tome QUETIAZIC por vía oral, con o sin alimentos.

Si olvidó tomar QUETIAZIC:

Si olvida una dosis de QUETIAZIC, tómela tan pronto como se acuerde. Si está cerca de su próxima dosis, omita la dosis olvidada. Sólo tome la siguiente dosis a en su horario regular.

No tome 2 dosis al mismo tiempo a menos que su médico se lo indique. Si no está seguro de su dosis, llame a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con QUETIAZIC:

No deberá interrumpir el tratamiento, salvo que el médico se lo indique.

Si toma más QUETIAZIC del que debiera:

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

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

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

Los efectos secundarios más comunes de QUETIAZIC incluyen:

En adultos:

- Somnolencia
- Caída repentina de la presión arterial al estar de pie
- Aumento de peso
- Pesadez

- Pruebas anormales de hígado
- Malestar estomacal
- Boca seca
- Mareos
- Debilidad
- Dolor abdominal
- Estreñimiento
- Dolor de garganta

En niños y adolescentes:

- Somnolencia
- Mareo
- Fatiga
- Náusea
- Boca seca
- Aumento de peso
- Aumento del apetito
- Vómitos
- Latidos rápidos del corazón

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de QUETIAZIC. Para más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:

No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster. La fecha de caducidad es el día del mes que se indica.

Conservar a temperatura ambiente preferentemente entre 15° y 30° C.

No utilice este medicamento si observa que los comprimidos están rotos o desmenuzados.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL:

Cada envase contiene:

El principio activo es quetiapina. Quetiazic comprimidos recubiertos pueden contener 25, 100, 200 ó 300 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina).

Los demás componentes son:

- Para los comprimidos recubiertos de 25 mg: Fosfato dibásico de calcio, Povidona, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato sódico, Lactosa, Estearato de magnesio, Opadry II y Óxido de hierro rojo.
- Para los comprimidos recubiertos de 100 mg: Fosfato dibásico de calcio, Povidona, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato sódico, Lactosa, Estearato de magnesio, Opadry II y Óxido de hierro amarillo.
- Para los comprimidos recubiertos de 200 mg: Fosfato dibásico de calcio, Povidona, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato sódico, Lactosa, Estearato de magnesio y Opadry II.
- Para los comprimidos recubiertos de 300 mg: Fosfato dibásico de calcio, Povidona, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Lactosa, Estearato de magnesio y Opadry II.

Presentaciones:

QUETIAZIC 25 mg:

Los envases contienen 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

QUETIAZIC 100 mg:

Los envases contienen 30 y 60 comprimidos recubiertos.

QUETIAZIC 200 mg:

Los envases contienen 30 y 60 comprimidos recubiertos.

QUETIAZIC 300 mg:

Los envases contienen 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N° 49836

LABORATORIO MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de
Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: / /



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Información para el paciente Comprimidos Recubiertos - EX-2022-21777970- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.25 10:00:58 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.25 10:00:58 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

QUETIAZIC XR QUETIAPINA

50 mg – 200 mg – 300 mg – 400 mg

Comprimidos Recubiertos de Acción Prolongada – Vía Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de acción prolongada de 50 mg contiene:

Quetiapina Fumarato	57,5663 mg
(Equivalente a Quetiapina	50,0000 mg)
Hidroxipropilmetilcelulosa	45,0000 mg
Citrato de sodio dihidrato	4,5000 mg
Lactosa anhidra	13,0000 mg
Celulosa microcristalina	27,6837 mg
Estearato de magnesio	2,2500 mg
Óxido de hierro rojo (CI 77491)	0,2580 mg
Óxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,3840 mg
Polietilenglicol (*)	0,3086 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (*)	2,3052 mg
Polisorbato 80 (*)	0,0386 mg
Dióxido de titanio (*)	1,2056 mg

(*)Forma parte del excipiente Opadry blanco

Cada comprimido recubierto de acción prolongada de 200 mg contiene:

Quetiapina Fumarato	230,2652 mg
(Equivalente a Quetiapina	200,0000 mg)
Hidroxipropilmetilcelulosa	75,0000 mg
Citrato de sodio dihidrato	18,0000 mg
Lactosa anhidra	90,0000 mg
Celulosa microcristalina	177,7348 mg
Estearato de magnesio	9,0000 mg
Óxido de hierro amarillo (CI 77492)	1,2000 mg
Polietilenglicol (*)	1,3440 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (*)	10,0380 mg
Polisorbato 80 (*)	0,1680 mg
Dióxido de titanio (*)	5,2500 mg

(*)Forma parte del excipiente Opadry blanco

Cada comprimido recubierto de acción prolongada de 300 mg contiene:

Quetiapina Fumarato	345,3978 mg
(Equivalente a Quetiapina	300,0000 mg)
Hidroxipropilmetilcelulosa	112,5000 mg
Citrato de sodio dihidrato	27,0000 mg
Lactosa anhidra	135,0000 mg
Celulosa microcristalina	266,6022 mg
Estearato de magnesio	13,5000 mg
Óxido de hierro amarillo (CI77492)	0,3443 mg
Polietilenglicol (*)	2,1325 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (*)	15,9268 mg
Polisorbato 80 (*)	0,2666 mg
Dióxido de titanio (*)	8,3299 mg

(*)Forma parte del excipiente Opadry blanco

Cada comprimido recubierto de acción prolongada de 400 mg contiene:

Quetiapina Fumarato	460,5304 mg
(Equivalente a Quetiapina	400,0000 mg)
Hidroxipropilmetilcelulosa	150,0000 mg
Citrato de sodio dihidrato	36,0000 mg
Lactosa anhidra	180,0000 mg
Celulosa microcristalina	355,4696 mg
Estearato de magnesio	18,0000 mg
Polietilenglicol (*)	2,8800 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa (*)	21,5100 mg
Polisorbato 80 (*)	0,3600 mg
Dióxido de titanio (*)	11,2500 mg

(*)Forma parte del excipiente Opadry blanco

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antipsicótico.

Código ATC: N05AH04

INDICACIONES:

Esquizofrenia:

- Quetiapina XR está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV), en pacientes adultos y adolescentes de 13 a 17 años.

Trastorno bipolar:

- Quetiapina XR está indicado para el tratamiento agudo de los episodios de manía o mixtos asociados con el Trastorno Bipolar tipo I (DSM IV) en pacientes adultos como monoterapia o adjunto a litio o divalproato y como monoterapia en pacientes pediátricos entre 10 y 17 años.
- Quetiapina XR está indicado como monoterapia para el tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar (I y II) (DSM IV) en pacientes adultos.
- Quetiapina XR está indicado en el tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar tipo I (DSM IV), como adjunto al litio o el divalproato en pacientes adultos.

Tratamiento coadyuvante del trastorno depresivo mayor (TDM):

- Quetiapina XR está indicada como tratamiento coadyuvante de la terapia con antidepresivos para el tratamiento del TDM (DSM IV) en pacientes adultos.

Consideraciones especiales en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar I (DSM IV) en pediatría:

La esquizofrenia pediátrica y el trastorno bipolar I son trastornos mentales graves, sin embargo, el diagnóstico puede ser un reto. Para la esquizofrenia pediátrica, los perfiles de los síntomas pueden ser variables, y para el trastorno bipolar I, los pacientes pueden tener patrones variables de periodicidad de síntomas maníacos o mixtos.

Se recomienda que el tratamiento con medicamentos para la esquizofrenia pediátrica y el trastorno bipolar I se inicie sólo después de que se haya realizado una evaluación diagnóstica minuciosa y se tengan en cuenta cuidadosamente los riesgos asociados con el tratamiento. El tratamiento farmacológico para la esquizofrenia pediátrica y el trastorno bipolar I se indica como parte de un programa de tratamiento total que a menudo incluye intervenciones psicológicas, educativas y sociales.

FARMACOLOGÍA:

Quetiapina es un antipsicótico atípico, perteneciente al grupo de los derivados de la dibenzotiazepina.

Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción exacto de quetiapina en el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor (TDM) se desconoce.

Sin embargo, su eficacia en la esquizofrenia podría medirse a través de una combinación de antagonismo sobre los receptores de dopamina tipo 2 (D_2) y serotonina tipo 2A ($5HT_{2A}$).

El metabolito activo, N-desalquil quetiapina (norquetiapina), tiene una actividad similar sobre D_2 , pero mayor actividad sobre los receptores $5HT_{2A}$, que el fármaco parental (quetiapina).

La eficacia de la quetiapina en la depresión bipolar y TDM puede explicarse en parte por la alta afinidad y los potentes efectos inhibitorios que norquetiapina exhibe sobre el transportador de noradrenalina.

El antagonismo de receptores distintos de dopamina y serotonina, con afinidades similares o mayores, puede explicar algunos de los otros efectos de quetiapina y norquetiapina. Por ejemplo, el antagonismo sobre los receptores histamínicos H_1 puede explicar la somnolencia, el antagonismo sobre los receptores adrenérgicos α_{1b} puede explicar la hipotensión ortostática y el antagonismo sobre los receptores muscarínicos M_1 puede explicar los efectos anticolinérgicos.

Farmacodinamia:

Quetiapina es un antagonista de múltiples receptores de neurotransmisores en el cerebro: serotonina $5HT_{1A}$ y $5HT_2$ ($IC_{50} = 717$ y 148 nM, respectivamente), dopamina D_1 y D_2 ($IC_{50} = 1268$ y 329 nM, respectivamente), histamina H_1 ($IC_{50} = 30$ nM) y receptores adrenérgicos α_1 y α_2 ($IC_{50} = 94$ y 271 nM, respectivamente). Quetiapina no tiene afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos y para benzodiazepinas ($CI_{50} > 5000$ nM).

Farmacocinética:

Luego de una dosificación múltiple con quetiapina (hasta una dosis total diaria de 800 mg), las concentraciones plasmáticas de quetiapina y norquetiapina, son proporcionales a la dosis. Es predecible que ocurra acumulación con dosificaciones múltiples. El área bajo la curva (AUC) y la

concentración plasmática máxima (C_{max}) media estable de norquetiapina son aproximadamente de 21-27% y el 46-56% de las observadas para quetiapina, respectivamente. La eliminación de quetiapina se realiza principalmente por metabolismo hepático. La vida terminal promedio es de aproximadamente 7 horas para quetiapina y de aproximadamente 12 horas para norquetiapina dentro del rango de la dosis clínica. Es de esperar que se alcancen concentraciones estables dentro de los dos días de dosificación. No es probable que quetiapina de acción prolongada interfiera con el metabolismo de drogas metabolizadas por enzimas del citocromo P450.

Absorción:

quetiapina alcanza las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 6 horas después de su administración. Administrada una vez al día, en el estado de equilibrio, tiene una biodisponibilidad comparable a una dosis diaria total equivalente de quetiapina administrada en dosis divididas. Se ha evidenciado que la comida rica en grasas (aproximadamente 800 a 1000 calorías) produce aumentos estadísticamente significativos en la C_{max} y el AUC de quetiapina del 44% al 52% y del 20% y el 22% respectivamente para los comprimidos de 50 mg y 300 mg. Una comida liviana (aproximadamente 300 calorías) no tiene efecto significativo en la C_{max} ni en el AUC de quetiapina. Se recomienda que quetiapina de acción prolongada sea ingerida sin alimentos o con una comida liviana.

Distribución:

Quetiapina es ampliamente distribuida en todo el organismo con un volumen de distribución aparente de 10 ± 4 l/kg. Un 83% se combina con proteínas plasmáticas en concentraciones terapéuticas. *In vitro*, quetiapina no afecta la combinación de warfarina o diazepam con albúmina sérica humana. A su vez, ni la warfarina ni el diazepam alteran la combinación con quetiapina.

Metabolismo y eliminación:

Después de única dosis oral de C^{14} - quetiapina, menos del 1% de la dosis administrada se excreta como droga inalterada, indicando que la quetiapina es altamente metabolizada. Aproximadamente el 73% de la dosis es recuperada en orina y el 20% en materia fecal.

Quetiapina es ampliamente metabolizada por el hígado. Las principales vías metabólicas son sulfoxidación al metabolito sulfóxido y oxidación con el metabolito del ácido original, siendo ambos metabolitos farmacológicamente inactivos. Estudios *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos revelaron que la isoenzima del citocromo P450 3A4 está implicada en el metabolismo de la quetiapina en su principal metabolito

sulfóxido (inactivo) y en el metabolismo de su metabolito activo norquetiapina.

El sexo, la raza y el tabaquismo no modifican el perfil farmacocinético de quetiapina.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Edad:

La excreción oral de quetiapina se reduce en un 40% en pacientes ancianos de más de 65 años en comparación con pacientes jóvenes y puede ser necesario un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal:

Los pacientes con insuficiencia severa renal, (clearance 10-30 ml/min/1,73 m²) presentan una excreción renal media inferior en un 25% en relación a sujetos normales (clearance > 80 ml/min/1,73 m²). Debido a que las concentraciones plasmáticas de quetiapina en sujetos con insuficiencia renal están dentro del rango de concentraciones observadas en sujetos normales, no es necesario el ajuste de dosis en insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

Debido al amplio metabolismo hepático de quetiapina, los pacientes con insuficiencia hepática pueden presentar niveles plasmáticos mayores, por lo que puede ser necesario un ajuste de dosis.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

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

Tabla 1: Dosificación recomendada para Quetiazic XR.

Indicación	Dosis inicial y titulación	Dosis recomendada	Dosis máxima
Esquizofrenia, adultos	Día 1: 300 mg/día Los aumentos de dosis se pueden hacer a intervalos tan cortos como 1 día y	400-800 mg/día	800 mg/día

	en incrementos de hasta 300 mg/día		
Esquizofrenia, adolescentes (13-17 años)	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
Esquizofrenia, monoterapia de mantenimiento, adultos	n/a	400-800 mg/día	800 mg/día
Tratamiento agudo del episodio maníaco o mixto del trastorno bipolar I como monoterapia o terapia adjunta a litio o divalproato en pacientes 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
Fase maníaca del Trastorno bipolar I, tratamiento agudo, en monoterapia niños y adolescentes (10-17 años)	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
Episodios depresivos del trastorno bipolar, 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
Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I, adjunto a litio o divalproato, adultos	n/a	400-800 mg/día	800 mg/día
Trastorno depresivo mayor, tratamiento adjunto 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

n/a= no aplica

Tratamiento de mantenimiento para la esquizofrenia y el trastorno bipolar I:

Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento.

Modificaciones de dosis en pacientes ancianos:

Se debe considerar la posibilidad de una titulación más lenta de la dosis y de una dosis objetivo más baja en los ancianos y en los pacientes debilitados o que tengan una predisposición a reacciones hipotensoras.

Cuando se indica, la escalada de la dosis debe realizarse con precaución en estos pacientes.

Los pacientes ancianos deben iniciar el tratamiento con 50 mg/día de quetiapina y la dosis debe aumentarse en incrementos de 50 mg/día dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad de cada paciente.

Modificaciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática:

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

Modificaciones de dosis cuando se usa con inhibidores de CYP3A4:

La dosis de quetiapina debe reducirse a un sexto de la dosis original cuando se combina con un inhibidor potente de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, indinavir, ritonavir, nefazodona, etc.). Cuando se suspende el inhibidor del CYP3A4, la dosis de quetiapina debe incrementarse en 6 veces.

Modificaciones de la dosis cuando se utiliza con inductores CYP3A4:

La dosis de quetiapina debe aumentarse hasta 5 veces de la dosis original cuando se use en combinación con un tratamiento crónico (por ejemplo, superior a 7-14 días) de un inductor potente de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampina, avasimibe, Hierba de Juan, etc.). La dosis debe ser titulada en base a la respuesta clínica y la tolerancia del paciente individual. Cuando se suspende el inductor del CYP3A4, la dosis de quetiapina debe reducirse al nivel original dentro de los 7-14 días.

Reinicio del tratamiento en pacientes previamente discontinuados:

Si bien no existen datos para el reinicio del tratamiento, se recomienda que al reiniciar nuevamente el tratamiento de pacientes que no han tomado Quetiazic XR por más de una semana, se siga el esquema de dosificación inicial. Cuando se reinicia el tratamiento en pacientes que no han tomado Quetiazic XR por menos de una semana puede no requerirse un aumento gradual de la dosis pudiendo reiniciarse la dosis de mantenimiento.

Pacientes que pasan de comprimidos recubiertos de liberación inmediata a quetiapina de liberación prolongada:

Los pacientes que actualmente estén siendo tratados con quetiapina (formulación de liberación inmediata) pueden pasarse a Quetiazic XR con una dosis diaria total equivalente, ingerida una vez al día. Pueden ser necesarios ajustes individuales de la dosis.

Pacientes que pasan de otro antipsicótico a quetiapina de liberación prolongada:

No se han recolectado datos de manera sistemática para especificar la forma de pasar a un paciente de otros antipsicóticos a Quetiazic XR, ni lo referido a la administración concomitante de otros antipsicóticos. Si bien la discontinuación inmediata del tratamiento antipsicótico previo puede ser aceptable para algunos pacientes con esquizofrenia, discontinuarlo más gradualmente puede ser lo más apropiado para otros.

En todos los casos deberá minimizarse el período de administración superpuesta de antipsicóticos. Cuando un paciente cambie su tratamiento de antipsicóticos de depósito, y si fuera apropiado desde el punto de vista médico, se debe iniciar el tratamiento con Quetiazic XR en lugar de la próxima inyección programada. Se deberá reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con la medicación que se administre para el síndrome extrapiramidal.

Forma de administración:

Los comprimidos de Quetiazic XR deben tragarse enteros y no deben partirse, masticarse ni triturarse.

Se recomienda que Quetiazic XR se ingiera sin alimentos o con una comida ligera (aproximadamente 300 calorías).

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

CONTRAINDICACIONES:

Quetiapina está contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad conocida a esta medicación o cualquiera de sus excipientes. Se han notificado reacciones anafilácticas en pacientes tratados con quetiapina de acción prolongada.

ADVERTENCIAS:

Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con drogas antipsicóticas tienen un riesgo de muerte incrementado.

Los análisis de estudios controlados con placebo, sobre todo en pacientes que tomaban medicamentos antipsicóticos atípicos, han revelado un riesgo de muerte en los pacientes tratados con el fármaco de entre 1,6 y 1,7 veces

el riesgo de muerte en los pacientes tratados con placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía).

Los estudios observacionales sugieren que, al igual que los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con fármacos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. No está claro si los resultados de aumento de la mortalidad en los estudios observacionales pueden ser atribuidos a la droga antipsicótica o a alguna(s) característica(s) de los pacientes.

Quetiapina de liberación prolongada no está indicada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio:

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de pensamientos y conducta suicida (tendencia suicida) o cambios inusuales en el comportamiento, ya sea que estén tomando medicamentos antidepresivos o no, y este riesgo puede persistir hasta que haya una remisión significativa de su cuadro. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos son los predictores más fuertes de suicidio.

Existe una preocupación de larga data acerca de que los antidepresivos pueden inducir el empeoramiento de la depresión y la aparición de una tendencia suicida en determinados pacientes. Los análisis combinados de ensayos controlados con placebo a corto plazo de fármacos antidepresivos (ISRS y otros) demostraron que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamiento suicida y comportamiento suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes (edades 18-24) con TDM 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, e inclusive hubo una reducción del riesgo con antidepresivos en comparación con placebo en adultos mayores de 65 años.

No ocurrieron suicidios en los ensayos clínicos pediátricos. Hubieron suicidios en los ensayos clínicos de adultos, pero el número fue insuficiente como para llegar a alguna conclusión sobre el efecto de la droga en el suicidio.

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

Todos los pacientes tratados con antidepresivos para cualquier indicación deben ser monitoreados apropiadamente y observados de cerca para detectar el empeoramiento clínico, aparición de tendencias suicidas y cambios inusuales en comportamiento, especialmente durante los meses iniciales del tratamiento, o con cambios de la dosis, (tanto incrementos como disminuciones).

Se han reportado síntomas como: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (agitación psicomotora), hipomanía y manía en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos, tanto para TDM como para otras indicaciones psiquiátricas y 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 representar precursores de suicidio emergente.

Se debe considerar la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de suspender la medicación, en pacientes cuya depresión empeora en forma persistente, o que experimenten una tendencia suicida o síntomas que podrían ser precursores de empeoramiento de la depresión o tendencia suicida, especialmente si estos síntomas son graves, abruptos en el inicio, o no eran parte de los síntomas de presentación del paciente.

Las familias y/o los cuidadores de pacientes con TDM u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas tratados con antidepresivos, deben ser alertados acerca de la necesidad de monitorear a los pacientes para detectar la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento y los otros síntomas descritos anteriormente, así como la aparición de tendencia suicida, e informar inmediatamente de estos síntomas al médico. Dicha vigilancia debe incluir la observación diaria del paciente, por parte de las familias y/o los cuidadores.

Las prescripciones de quetiapina de acción prolongada deben ser escritas con la cantidad más pequeña de comprimidos compatible con el buen manejo del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Evaluación inicial de pacientes por trastorno bipolar:

Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. Por lo general se cree (aunque no se ha establecido en estudios controlados) que tratar tal episodio con un antidepresivo solo, puede aumentar la probabilidad de la precipitación de un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si algunos de los síntomas descritos anteriormente representan dicha conversión. No obstante, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, a los pacientes con síntomas depresivos se les debe efectuar una evaluación inicial adecuada para determinar si están en riesgo de padecer trastorno bipolar. Dicha evaluación debe incluir una historia clínica psiquiátrica detallada, que incluya antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar, y depresión.

Reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia:

En estudios controlados con placebo con risperidona, aripiprazol y olanzapina en sujetos ancianos con demencia, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluyendo muertes, en comparación con sujetos tratados con placebo.

Quetiapina no está indicada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM):

Se ha reportado un complejo sintomático potencialmente fatal (Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)) en asociación con la administración de drogas antipsicóticas, incluyendo quetiapina. Las manifestaciones clínicas de SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (irregularidad del pulso o de la presión sanguínea, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir CPK elevada, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

La evaluación clínica de pacientes con este síndrome es complicada. Para llegar a un diagnóstico, es importante excluir casos en los que la presentación clínica incluye una condición médica grave (como neumonía, infección sistémica, etc.) así como signos y síntomas extrapiramidales (SEP) no tratados o inadecuadamente tratados. Otras consideraciones importantes en los diferentes diagnósticos diferenciales incluyen toxicidad anticolinérgica

central, golpe de calor, fiebre por drogas, y patología primaria del sistema nervioso central (SNC).

El manejo del SNM debe incluir:

- 1) la discontinuación inmediata del tratamiento con drogas antipsicóticas y otras drogas no esenciales para la terapia concomitante;
- 2) el tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico;
- 3) el tratamiento de cualquier problema médico grave concomitante para el que se disponga de tratamientos específicos.

No existe un protocolo establecido para el tratamiento del SNM.

Si un paciente requiere tratamiento con fármacos antipsicóticos después de la recuperación de SNM, la posible reintroducción de la terapia con fármacos debe ser cuidadosamente considerada. El paciente debe ser monitorizado cuidadosamente ya que se han reportado recidivas del SNM.

Cambios metabólicos:

Los antipsicóticos atípicos se han asociado con cambios metabólicos que incluyen hiperglucemia/diabetes mellitus, dislipidemia y aumento de peso corporal. Aunque todos los fármacos de la clase han demostrado producir algunos cambios metabólicos, cada fármaco 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 ser manejados como clínicamente apropiados.

Hiperglucemia y diabetes mellitus:

Se han informado casos de hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada a cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que están comenzando el tratamiento con antipsicóticos atípicos, deben ser monitoreados de forma regular para detectar un empeoramiento en el control de la glucemia.

Los pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus (por ej., obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que están empezando el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a un análisis de glucemia en ayunas al comienzo del tratamiento y de forma periódica durante el mismo. Todo paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser monitoreado para

detectar síntomas de hiperglucemia incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia, y debilidad.

Los pacientes que manifiestan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizarse una glucemia en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se ha resuelto al discontinuar el antipsicótico atípico; no obstante, algunos pacientes necesitaron continuar con un tratamiento antidiabético a pesar de la discontinuación del fármaco bajo sospecha.

Dislipidemia:

En los estudios clínicos se observaron aumentos en el colesterol medio y en los triglicéridos en los pacientes tratados con quetiapina de acción prolongada en relación a los pacientes tratados con placebo. Se recomienda el monitoreo clínico, incluyendo evaluaciones de los lípidos al inicio y periódicamente como parte del seguimiento en pacientes tratados con quetiapina.

Ganancia de peso:

Se han observado incrementos de peso en estudios clínicos con quetiapina. El peso de los pacientes en tratamiento con quetiapina debe ser controlado regularmente. En el caso de los pacientes pediátricos el aumento de peso debe ser evaluado en comparación con el esperado para un crecimiento normal.

Discinesia tardía:

Este síndrome constituido por movimientos individuales involuntarios y disquinéticos potencialmente irreversibles puede ser desarrollado por pacientes que reciben antipsicóticos, incluyendo quetiapina. Si bien el cuadro se presenta preferentemente en ancianos y especialmente en mujeres, no hay signos que posibiliten detectar cuales son los pacientes que desarrollarán el síndrome. Se desconoce si los fármacos antipsicóticos difieren en su potencial para causar discinesia tardía.

Se cree que el riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de hacerse irreversible aumenta con la duración del tratamiento y la dosis total acumulada de drogas antipsicóticas administradas al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque mucho menos comúnmente, después de períodos de tratamiento relativamente breves a dosis bajas o incluso puede surgir después de la interrupción del tratamiento.

No se conoce ningún tratamiento para los casos establecidos de discinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o completamente, si se retira el tratamiento antipsicótico. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico en sí, puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y de ese modo posiblemente puede enmascarar el proceso subyacente. El efecto que la supresión sintomática tiene sobre el curso a largo plazo del síndrome es desconocido.

Quetiapina debe ser recetada en la forma que presente la mayor probabilidad de reducir al mínimo la ocurrencia de discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico debe ser reservado por lo general para pacientes que parecen afectados de una enfermedad crónica que (1) se sabe responde a drogas antipsicóticas y (2) para los cuales no existen tratamientos alternativos, igualmente efectivos, pero potencialmente menos lesivos. En pacientes que requieren tratamiento crónico, se deben indicar las dosis más bajas y la menor duración de tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de un tratamiento continuo debe ser determinada periódicamente.

Si aparecieran signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con quetiapina, debe considerarse la interrupción del fármaco. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con quetiapina a pesar de la presencia del síndrome.

Hipotensión ortostática:

Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de dosis y debido, probablemente, a sus propiedades antagonistas α_1 -adrenérgicas.

La hipotensión ortostática, mareos y síncope pueden conducir a caídas.

Quetiapina debe ser indicada con cautela en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (historia de infarto miocárdico o enfermedad cardíaca isquémica o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que podrían predisponer a los pacientes a desarrollar hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con antihipertensivos). Si ocurriera hipotensión durante la titulación para lograr la dosis objetivo, sería apropiado volver a la dosis previa en el cronograma de titulación.

Caídas:

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

Aumento de la presión arterial (niños y adolescentes):

En estudios clínicos con quetiapina en niños y adolescentes (10-17 años de edad) controlados con placebo se observó una mayor incidencia de aumentos de la presión arterial sistólica y diastólica (>20 mm Hg y > 10 mm Hg respectivamente).

Por este motivo, debe medirse la presión arterial en niños y adolescentes al comienzo y periódicamente durante el tratamiento.

Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis:

Tanto en ensayos clínicos como en el período postcomercialización se han reportado eventos de leucopenia/neutropenia en relación temporal con la administración de antipsicóticos, incluyendo quetiapina. También se ha reportado agranulocitosis, incluyendo casos fatales y casos en pacientes sin factores de riesgo preexistentes. La neutropenia debe considerarse en pacientes con infección, particularmente en ausencia de factor(es) predisponente(s) obvio(s), o en pacientes con fiebre inexplicable, y debe tratarse clínicamente.

Los posibles factores de riesgo para leucopenia/neutropenia incluyen: bajo recuento de glóbulos blancos preexistentes y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducidas por fármacos. Los pacientes con dichos factores de riesgo deben ser controlados frecuentemente con hemogramas completos durante los primeros meses de tratamiento y deben discontinuar el uso de quetiapina ante el primer signo de una disminución en el recuento de glóbulos blancos, en ausencia de otros factores causantes.

Los pacientes con neutropenia deben ser monitoreados cuidadosamente para determinar si tienen fiebre u otros síntomas o signos de infección y ser tratados inmediatamente si ocurren dichos síntomas o signos. A los pacientes con neutropenia severa (recuento de neutrófilos absoluto <1000/mm³) se les

debe suspender la administración de quetiapina y hacer un seguimiento de su recuento de glóbulos blancos hasta su recuperación.

Cataratas:

Se observó el desarrollo de cataratas en asociación al tratamiento con quetiapina en estudios crónicos realizados en perros. Si bien se han observado cambios en el cristalino en pacientes bajo tratamiento a largo plazo con quetiapina, no se ha establecido una relación causal con el uso de la misma. No obstante no puede excluirse por ahora la posibilidad de alteraciones. Por ello se recomienda realizar el examen del cristalino, a través de métodos adecuados para el diagnóstico de formación de cataratas, como la lámpara de hendidura u otros que también sean sensibles, al iniciarse el tratamiento o poco tiempo después y con intervalos de 6 meses durante el tratamiento crónico.

Prolongación del QT:

En estudios clínicos, quetiapina no se asoció con un aumento persistente en los intervalos QT. Sin embargo, el efecto sobre el QT no fue evaluado sistemáticamente. En la experiencia posterior a la comercialización, hubo casos de prolongación del intervalo QT en pacientes que tomaron sobredosis de quetiapina, en pacientes con enfermedad concomitante y en pacientes que tomaban medicamentos que causan desequilibrio electrolítico o aumento del intervalo QT.

Se debe evitar el uso de quetiapina en combinación con otros fármacos que se sabe que prolongan el QTc, incluyendo antiarrítmicos de Clase 1A (por ejemplo, quinidina, procainamida) o antiarrítmicos Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol), 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).

El uso de quetiapina también debe evitarse en circunstancias que pueden aumentar el riesgo de aparición de *torsade de pointes* y/o muerte súbita incluyendo (1) un historial de arritmias cardíacas como bradicardia; (2) hipopotasemia 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 riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT (por ejemplo, enfermedad cardiovascular, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, ancianos, insuficiencia cardíaca congestiva e hipertrofia cardíaca).

Cardiomiopatía y miocarditis:

Se han notificado cardiomiopatía y miocarditis en ensayos clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización. En pacientes con sospecha de cardiomiopatía o miocarditis se debe considerar la suspensión de quetiapina.

Convulsiones:

En estudios clínicos a corto plazo ocurrieron convulsiones en pacientes tratados con quetiapina en un mayor porcentaje en relación a los tratados con placebo. De la misma manera que con otros antipsicóticos, quetiapina debe utilizarse cuidadosamente en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que potencialmente disminuyen el umbral convulsivo, por ejemplo, demencia de tipo Alzheimer. Las condiciones que disminuyen el umbral convulsivo pueden ser más frecuentes en una población de 65 años de edad o mayor.

Hipotiroidismo:

En estudios clínicos con quetiapina se demostraron disminuciones relacionadas con la dosis en los niveles de hormona tiroidea (hasta 20%). En casi todos los casos, el cese del tratamiento con quetiapina se asoció con una reversión de los efectos sobre T₄ total y libre, independientemente de la duración del tratamiento. El mecanismo por el cual la quetiapina actúa sobre el eje tiroideo no está claro.

Si hubiera un efecto sobre el eje hipotalámico-pituitario, la medición de TSH sola puede no reflejar con precisión el estado de la tiroides de un paciente. Por lo tanto, deben medirse tanto la TSH como la T₄ libre, además de la evaluación clínica, al inicio y durante el seguimiento del tratamiento.

Hiperprolactinemia:

Durante los estudios clínicos ocurrieron aumentos mayores en los niveles de prolactina en los pacientes tratados con quetiapina, en comparación con los tratados con placebo.

Al igual que otros fármacos que antagonizan los receptores D₂, 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 afectar la esteroidogénesis gonadal en pacientes tanto femeninos como masculinos.

Se han reportado casos de galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que reciben compuestos que aumentan la prolactina. La hiperprolactinemia de larga duración asociada con el hipogonadismo puede conducir a una disminución de la densidad ósea en sujetos tanto femeninos como masculinos.

Los experimentos *in vitro* de cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama humanos dependen de la prolactina, un factor de importancia potencial si la prescripción de estos fármacos se considera en un paciente con cáncer de mama previamente detectado.

En estudios de carcinogenicidad realizados en ratones y ratas se observaron neoplasias a nivel de la glándula mamaria y las de las células de los islotes pancreáticos (adenocarcinomas mamarios, adenomas pituitarios y pancreáticos), como es común con los compuestos que aumentan la liberación de prolactina.

Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos llevados a cabo hasta la fecha han demostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de fármacos y la tumorigénesis en seres humanos, pero la evidencia disponible es demasiado limitada para ser concluyente.

Potencial para el deterioro motor y cognitivo:

La somnolencia es un evento adverso comúnmente reportado en pacientes tratados con quetiapina especialmente durante los 3 primeros días de la titulación inicial de la dosis.

Debido a que quetiapina posee potencial para afectar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, se debe indicar a los pacientes que tengan precaución al realizar actividades que requieran estado de alerta mental, tales como manejar un vehículo a motor (incluido los automóviles) u operar maquinaria peligrosa, hasta que tengan una certeza razonable de que el tratamiento con quetiapina no los afecta de manera adversa.

Regulación de la temperatura corporal:

A los agentes antipsicóticos se les ha atribuido la interrupción de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central. Se recomienda un cuidado adecuado cuando se prescriba quetiapina en pacientes que presenten afecciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio extenuante, exposición a calor extremo, medicación concomitante con actividad anticolinérgica o deshidratación.

Disfagia:

Se han asociado dismotilidad esofágica y aspiración con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes geriátricos, particularmente los que padecen demencia de tipo Alzheimer avanzada. Quetiapina y otros fármacos antipsicóticos deben utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Síndrome de discontinuación:

Se han descrito síntomas de abstinencia aguda, como insomnio, náuseas y vómitos después de la interrupción abrupta de fármacos antipsicóticos atípicos, incluida quetiapina.

Dichos síntomas generalmente resuelven después de una semana de la interrupción. Se recomienda una reducción gradual de la dosis.

Efectos anticolinérgicos (antimuscarínicos):

Norquetiapina, un metabolito activo de quetiapina, tiene una afinidad moderada a fuerte por varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a las reacciones adversas anticolinérgicas cuando quetiapina se usa en dosis terapéuticas, se toma concomitantemente con otros medicamentos anticolinérgicos o existe una sobredosificación.

Quetiapina debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos con efectos anticolinérgicos (antimuscarínicos).

El estreñimiento es un evento adverso comúnmente informado en pacientes tratados con quetiapina y representa un factor de riesgo de obstrucción intestinal. Se ha informado obstrucción intestinal relacionada con el uso de

quetiapina, incluyendo casos fatales en pacientes que recibieron múltiples medicamentos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal.

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

PRECAUCIONES:

Interferencia con las pruebas de fármacos en orina:

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

Interacciones medicamentosas:

Los riesgos del uso de quetiapina en combinación con otros fármacos no han sido ampliamente evaluados en estudios sistemáticos. Debido a los efectos primarios de quetiapina sobre el SNC, se debe tener precaución cuando se tome en combinación con otros fármacos de acción central.

Quetiapina potencia los efectos cognitivos y motores del alcohol, por lo que las bebidas alcohólicas deben limitarse mientras se esté bajo tratamiento con quetiapina.

La exposición a la quetiapina se incrementa con inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, indinavir, ritonavir, nefazodona, etc.) y disminuye con inductores de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan, etc.). Por este motivo, se deben ajustar las dosis de quetiapina cuando se coadministre con inductores o inhibidores potentes de CYP3A4.

Con inhibidores de CYP3A4, la dosis debe reducirse a una sexta parte de la dosis original. Con inductores de CYP3A4, puede ser necesario aumentar la dosis de quetiapina hasta 5 veces para mantener el control de los síntomas de la esquizofrenia, y cuando se suspenda el uso del inductor de CYP3A4, la dosis debe reducirse al nivel original dentro de los 7-14 días.

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

Quetiapina puede antagonizar los efectos de levodopa y agonistas dopaminérgicos.

No se determinaron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre quetiapina y otros fármacos basados en la vía CYP. Quetiapina y sus metabolitos no son inhibidores de los principales CYPs (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4).

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de quetiapina de acción prolongada en mujeres embarazadas. En la limitada literatura publicada, no hubo malformaciones mayores asociadas con la exposición a quetiapina durante el embarazo. En estudios con animales, se produjo toxicidad embrio-fetal.

Los recién nacidos expuestos a fármacos antipsicóticos (incluyendo quetiapina), durante el tercer trimestre del embarazo corren riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto. Han habido notificaciones de: agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos alimentarios en estos recién nacidos. Estas complicaciones han variado en gravedad. Mientras que en algunos casos los síntomas se autolimitaron, en otros casos los neonatos requirieron apoyo en unidades de cuidados intensivos y hospitalización prolongada.

Quetiapina sólo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el efecto de quetiapina sobre el trabajo de parto y el parto en humanos.

Lactancia:

Quetiapina se excreta en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes expuestos a quetiapina, se debe tomar una decisión sobre si suspender la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la salud de la madre.

El nivel de quetiapina en la leche materna varía de indetectable a 170 µg/l. La dosis estimada para lactantes varía de 0,09% a 0,43% de la dosis de la madre ajustada por peso. Por lo que las dosis diarias infantiles calculadas oscilan entre menos de 0,01 mg/kg (para una dosis diaria materna de 100 mg de quetiapina) y 0,1 mg/kg (para una dosis diaria materna de 400 mg de quetiapina).

Uso pediátrico:

La seguridad y efectividad de quetiapina de acción prolongada está respaldada por los estudios clínicos en adolescentes de 13 a 17 años de edad con esquizofrenia y por estudios en niños y adolescentes de 10 a 17 años con manía bipolar.

En general, las reacciones adversas observadas en niños y adolescentes durante los estudios clínicos fueron similares a las de la población adulta, con pocas excepciones. Los aumentos en la presión arterial sistólica y diastólica ocurrieron en niños y adolescentes y no ocurrieron en adultos. La hipotensión ortostática se produjo con mayor frecuencia en adultos que en niños y adolescentes.

Se observaron algunas diferencias en la farmacocinética de quetiapina entre niños/adolescentes (10 a 17 años de edad) y adultos. Cuando se ajusta por el peso, el AUC y C_{max} de quetiapina son 41% y 39% menores, respectivamente, en niños y adolescentes en comparación con los adultos. La farmacocinética del metabolito activo, la norquetiapina, es similar entre niños/adolescentes y adultos después su ajuste por el peso.

Uso geriátrico:

En general, en los estudios clínicos no hubo indicios de tolerancia diferente de quetiapina de acción prolongada entre ancianos y adultos más jóvenes. Sin embargo, la presencia de factores que podrían disminuir el aclaramiento farmacocinético, podría aumentar la respuesta farmacodinámica a quetiapina, o causar una menor tolerancia u ortostasis. Por este motivo, se debe considerar una dosis inicial más baja, una titulación más lenta y un monitoreo cuidadoso durante el período inicial de dosificación.

La depuración plasmática media de quetiapina se reduce en un 30% a 50% en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal:

La experiencia clínica con quetiapina de acción prolongada en pacientes con insuficiencia renal es limitada.

Insuficiencia hepática:

Debido a que la quetiapina es ampliamente metabolizada por el hígado, se esperan niveles plasmáticos más altos en pacientes con insuficiencia hepática. En esta población, se recomienda una dosis inicial baja de 50 mg/día y la dosis puede incrementarse en incrementos de 50 mg/día.

Abuso y dependencia:

Quetiapina no ha sido estudiada sistemáticamente en animales o humanos sobre su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Si bien los estudios clínicos no han demostrado comportamiento de búsqueda de droga, estos estudios no son sistemáticos y no es posible sobre una limitada experiencia evaluar las acciones de drogas activas sobre el SNC. En consecuencia cada paciente debe ser evaluado cuidadosamente sobre una historia de abuso de drogas y cada paciente debe ser observado ante signos de abuso o empleo erróneo de quetiapina, aumento de dosis, desarrollo de tolerancia o búsqueda de drogas.

Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS:

Adultos:

La siguiente información deriva datos de ensayos clínicos para quetiapina de liberación prolongada para el tratamiento de esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor. Esta experiencia corresponde a aproximadamente 1020.1 pacientes-años.

Reacciones adversas con una incidencia de 2% o más entre pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada (dosis entre 300 y 800 mg/día) en ensayos controlados con placebo a corto plazo (hasta 6 semanas) para la **esquizofrenia:**

- Somnolencia (combina los términos somnolencia y sedación)
- Boca seca
- Mareos
- Síntomas extrapiramidales (incluyen: rigidez de la rueda dentada, babeo, disquinesia, distonía¹, trastorno extrapiramidal, hipertonía, trastorno del movimiento, rigidez muscular, parkinsonismo, marcha parkinsoniana y discinesia tardía).
- Hipotensión ortostática
- Constipación
- Dispepsia
- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Taquicardia
- Fatiga
- Hipotensión
- Visión borrosa
- Dolor de muelas
- Aumento del apetito
- Espasmos musculares
- Temblor
- Acatisia
- Ansiedad
- Esquizofrenia
- Inquietud

Reacciones adversas que ocurrieron durante el **tratamiento agudo de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar** (hasta 3 semanas) en el 2% o más de los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada (dosis entre 400 y 800 mg/día) donde la incidencia en pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo:

- Somnolencia (combina somnolencia y sedación)
- Mareos

¹ Distonía: Es un efecto de clase: los individuos susceptibles pueden presentar contracciones anormales prolongadas de grupos musculares 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 protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden ocurrir en dosis bajas, ocurren con mayor frecuencia y con mayor gravedad con los antipsicóticos de alta potencia y en dosis más altas de antipsicóticos de primera generación. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en hombres y grupos de edad más jóvenes.

- Constipación
- Dispepsia
- Fatiga
- Aumento de peso
- Síntomas extrapiramidales (incluyen: espasmos musculares, acatisia, rigidez de la rueda dentada, distonía, trastorno extrapiramidal, inquietud y temblor).
- Congestión nasal
- Disartria
- Aumento del apetito
- Dolor de espalda
- Dolor de muelas
- Aumento de la frecuencia cardiaca
- Sueños anormales
- Hipotensión ortostática
- Taquicardia
- Visión borrosa
- Lentitud
- Letargo

Reacciones adversas que ocurrieron durante el **tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados al trastorno bipolar** (hasta 8 semanas) en 2% o más de pacientes adultos tratados con quetiapina de liberación prolongada (300 mg/día) donde la incidencia en pacientes tratado con quetiapina de liberación prolongada fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo.

- Somnolencia (combina los términos somnolencia y sedación).
- Boca seca
- Mareos
- Aumento del apetito
- Constipación
- Dispepsia
- Aumento de peso
- Fatiga
- Irritabilidad
- Gastroenteritis viral
- Artralgia
- Síntomas extrapiramidales (incluyen: distonía, trastorno extrapiramidal, hipertonia y temblor).
- Parestesia

- Dolor de espalda
- Espasmos musculares
- Dolor de muelas
- Sueños anormales
- Dolor de oído
- Alergia estacional
- Sinusitis
- Disminución del apetito
- Mialgia
- Trastornos de atención
- Migraña
- Síndrome de piernas inquietas
- Ansiedad
- Dolor de cabeza sinusal
- Disminución de la libido
- Polaquiuria
- Congestión Sinusal
- Hiperhidrosis
- Hipotensión ortostática
- Infección del tracto urinario
- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Dolor de cuello
- Disartria
- Acatisia
- Hipersomnias
- Discapacidad mental
- Confusión
- Desorientación

Reacciones adversas que ocurrieron durante la terapia adyuvante a corto plazo (hasta 6 semanas) del **trastorno depresivo mayor** en el 2% o más de los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada (150 mg o 300 mg/día) donde la incidencia en pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo.

- Somnolencia (combina somnolencia y sedación).
- Boca seca
- Fatiga
- Mareos
- Náuseas

- Constipación
- Irritabilidad
- Síntomas extrapiramidales (incluyen: rigidez de la rueda dentada, babeo, discinesia, trastorno extrapiramidal, hipertonía, hipocinesia, hiperactividad psicomotora, inquietud y temblor).
- Vómitos
- Infección del tracto respiratorio superior
- Aumento de peso
- Aumento del apetito
- Dolor de espalda
- Vértigo
- Visión borrosa
- Dispepsia
- Síntomas gripales
- Caídas
- Espasmos musculares
- Letargo
- Acatisia
- Sueños anormales
- Ansiedad
- Depresión

Otras reacciones adversas observadas en ensayos clínicos con quetiapina:

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

Niños y adolescentes:

La siguiente información se deriva de datos de ensayos clínicos con quetiapina que consta de más de 1000 pacientes pediátricos. Esta base de datos incluye adolescentes (13-17 años) expuestos a quetiapina para el tratamiento de la esquizofrenia y niños y adolescentes (10-17 años) expuestos a quetiapina para el tratamiento agudo de los episodios maníacos relacionados al trastorno bipolar.

Reacciones adversas publicadas, comúnmente observadas en ensayos a corto plazo (6 semanas) en niños y adolescentes (13-17 años de edad) con

esquizofrenia tratados con quetiapina de liberación prolongada (400 u 800 mg/día) que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes y cuya incidencia fue mayor que la incidencia en los tratados con placebo:

- Somnolencia (combina los términos somnolencia y sedación).
- Mareos
- Boca seca
- Taquicardia (combina los términos taquicardia y taquicardia sinusal).
- Irritabilidad
- Artralgia
- Astenia
- Dolor de espalda
- Disnea
- Dolor abdominal
- Anorexia
- Absceso dental
- Discinesia
- Epistaxis
- Rigidez muscular

Reacciones adversas publicadas, comúnmente observadas en ensayos a corto plazo (3 semanas) en niños y adolescentes (10-17 años de edad) en el **tratamiento agudo de los episodios maníacos relacionados con el trastorno bipolar** con quetiapina de liberación prolongada (400 o 600 mg/día), que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes y cuya incidencia fue mayor que la incidencia en los tratados con placebo:

- Somnolencia (combina los términos somnolencia y sedación).
- Mareos
- Náuseas
- Fatiga
- Aumento del apetito
- Taquicardia (combina los términos taquicardia y taquicardia sinusal).
- Boca seca
- Vómitos
- Congestión nasal
- Aumento de peso
- Irritabilidad
- Pirexia
- Agresividad
- Rigidez musculoesquelética

- Sobredosis accidental
- Acné
- Artralgia
- Letargo
- Palidez
- Estómago
- Malestar
- Síncope
- Visión borrosa
- Constipación
- Dolor de oído
- Parestesia
- Congestión sinusal
- Sed

Cambios en los resultados de laboratorio, ECG y los signos vitales observados en estudios clínicos:

Neutrófilos:

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 de liberación prolongada, en comparación con 0.8% en pacientes tratados con placebo.

Elevaciones de transaminasas:

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 de liberación prolongada en comparación con 2% para placebo. Estas elevaciones de las enzimas hepáticas generalmente ocurrieron dentro de las primeras 3 semanas de tratamiento farmacológico y rápidamente volvieron a los niveles previos al estudio con el tratamiento continuo con quetiapina.

Disminución de la hemoglobina:

En estudios clínicos a corto plazo, las disminuciones en la hemoglobina a ≤ 13 g/dl hombres y ≤ 12 g/d en mujeres en al menos una ocasión ocurrieron en 8.3% de los pacientes tratados con quetiapina en comparación con 6.2 % de pacientes tratados con 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 informadas incluyen: reacción anafiláctica, cardiomiopatía, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hiponatremia, cardiomiopatía, miocarditis, enuresis nocturna, pancreatitis, amnesia retrógrada, rabdomiólisis, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. (SIADH), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), vasculitis cutánea, 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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN:

Experiencia en seres humanos:

En estudios clínicos, se ha informado sobrevida con sobredosis agudas de hasta 30 gramos de quetiapina. La mayoría de los pacientes que tuvieron una sobredosis no experimentaron eventos adversos o se recuperaron completamente de los eventos informados. Se ha informado muerte en un estudio clínico luego de una sobredosis de 13,6 gramos con quetiapina sola. En general, los signos y síntomas informados fueron aquellos que resultaron de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, por ejemplo, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión. Los pacientes con enfermedad cardiovascular severa preexistente pueden tener un mayor riesgo de efectos por sobredosis. Un caso, que consistió en una

sobredosis calculada de 9600 mg, se asoció con hipocalcemia y bloqueo cardíaco de primer grado. En la experiencia postcomercialización, ha habido informes muy pocos frecuentes de sobredosis con quetiapina de acción prolongada que causaron prolongación de QTc, coma o muerte.

Tratamiento de la sobredosis:

En caso de una sobredosis aguda, establecer y mantener una vía respiratoria y asegurar una adecuada oxigenación y ventilación. Se debe considerar el lavado gástrico (después de la intubación, si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado junto con un laxante. La posibilidad de obnubilación, convulsión o reacción distónica de la cabeza o cuello luego de la sobredosis puede crear un riesgo de aspiración con la emesis inducida. El monitoreo cardiovascular debe comenzar inmediatamente y debe incluirse el monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias.

Si se administraran como tratamiento antiarrítmico, disopiramida, procainamida o quinidina existe un peligro teórico de efectos aditivos que pueden prolongar el QT. De manera similar es razonable esperar que las propiedades bloqueantes α -adrenérgicas del bretilo puedan ser aditivas a las de quetiapina, causando una mayor hipotensión.

No existe antídoto específico para quetiapina de liberación prolongada. Por lo tanto, deben establecerse medidas de sostén apropiadas. Debe considerarse la posibilidad de una sobredosis con múltiples drogas. La hipotensión y el colapso circulatorio deben ser tratados con medidas apropiadas tales como líquidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos (no deben utilizarse epinefrina y dopamina, ya que la estimulación β puede empeorar la hipotensión debida al bloqueo α inducido por quetiapina). En casos de síntomas extrapiramidales severos, debe administrarse un anticolinérgico. Hasta la recuperación del paciente, deben continuarse una rigurosa supervisión y monitoreo médico.

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

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente preferentemente entre 15° y 30° C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos de acción prolongada.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°: 49.836

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur - Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (Monte Verde S.A.).

Fecha de última revisión: / /



BUSTOS Monica Maria
CUIL 27131813843



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto Comprimidos de Acción Prolongada - EX-2022-21777970- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 33 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.25 10:00:05 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.25 10:00:05 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

QUETIAZIC®
QUETIAPINA
25 mg - 100 mg - 200 mg - 300 mg
Comprimidos Recubiertos – Vía Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 25 mg contiene:

Quetiapina fumarato	28,78 mg
(Equivalentes a quetiapina base	25,00 mg)
Fosfato dibásico de calcio	30,00 mg
Povidona	4,00 mg
Celulosa microcristalina	15,00 mg
Almidón glicolato sódico	5,00 mg
Lactosa	15,72 mg
Estearato de magnesio	1,50 mg
Opadry II	3,00 mg
Óxido de hierro rojo	0,03 mg

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Quetiapina fumarato	115,12 mg
(Equivalentes a quetiapina base	100,00 mg)
Fosfato dibásico de calcio	60,00 mg
Povidona	10,00 mg
Celulosa microcristalina	25,00 mg
Almidón glicolato sódico	12,00 mg
Lactosa	24,38 mg
Estearato de magnesio	3,50 mg
Opadry II	7,50 mg
Óxido de hierro amarillo	0,08 mg

Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene

Quetiapina fumarato	230,24 mg
(Equivalentes a quetiapina base)	200,00 mg)
Fosfato dibásico de calcio	120,00 mg
Povidona	20,00 mg
Celulosa microcristalina	50,00 mg
Almidón glicolato sódico	24,00 mg
Lactosa	48,76 mg
Estearato de magnesio	7,00 mg
Opadry II	15,00 mg

Cada comprimido recubierto de 300 mg contiene:

Quetiapina fumarato	345,40 mg
(Equivalentes a quetiapina base)	300,00 mg)
Fosfato dibásico de calcio	180,00 mg
Povidona	30,00 mg
Celulosa microcristalina	75,00 mg
Almidón glicolato de sodio	36,00 mg
Lactosa	73,10 mg
Estearato de magnesio	10,50 mg
Opadry II	22,50 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antipsicótico.

Código ATC: N05AH04

INDICACIONES:

Esquizofrenia:

- Quetiazic está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV), en pacientes adultos y adolescentes de 13 a 17 años.

Trastorno bipolar:

- Quetiazic está indicado para el tratamiento agudo de los episodios de manía asociados con el Trastorno Bipolar I (DSM IV) en pacientes adultos como monoterapia o adjunto a litio o divalproato y como monoterapia en pacientes pediátricos entre 10 y 17 años.

- Quetiazic está indicado como monoterapia para el tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar (I y II) (DSM IV) en pacientes adultos.
- Quetiazic está indicado en el tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar I (DSM IV), como adjunto al litio o el divalproato en pacientes adultos.

Consideraciones especiales en el tratamiento de la esquizofrenia pediátrica y trastorno bipolar I (DSM IV):

La esquizofrenia y el trastorno bipolar I pediátricos son trastornos mentales graves, sin embargo, el diagnóstico puede ser difícil. Para la esquizofrenia pediátrica, los perfiles de los síntomas pueden ser variables, y para el trastorno bipolar I, los pacientes pueden tener patrones variables en la periodicidad de la manía o síntomas mixtos. Se recomienda que la terapia con medicamentos para la esquizofrenia y el trastorno bipolar pediátricos sea iniciada después de una evaluación diagnóstica completa y se haya realizado una cuidadosa consideración y atención a los riesgos asociados al tratamiento medicamentoso. El tratamiento con medicamentos para la esquizofrenia y el trastorno bipolar pediátrico está indicado como parte de un programa de tratamiento que a menudo incluye intervenciones psicológicas, educativas y sociales.

FARMACOLOGÍA:

Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción de quetiapina es desconocido. Sin embargo, se ha propuesto que la eficacia de quetiapina en la esquizofrenia y sus propiedades estabilizadoras del estado de ánimo en los episodios depresivos o maníacos asociados al trastorno bipolar están mediadas por una combinación de antagonismo de los receptores de dopamina tipo 2 (D_2) y de serotonina tipo 2 ($5HT_2$). El antagonismo sobre otros receptores puede explicar algunos de los otros efectos de quetiapina.

El antagonismo de receptores de histamina H_1 puede explicar la somnolencia observada con este medicamento.

El antagonismo de los receptores adrenérgicos α_1 puede explicar la hipotensión ortostática observada con este medicamento.

Farmacodinamia:

Quetiapina es un antagonista de múltiples receptores de neurotransmisores en el cerebro: serotonina 5HT_{1A} y 5HT₂ (IC₅₀ = 717 y 148 nM, respectivamente), dopamina D₁ y D₂ (IC₅₀ = 1268 y 329 nM, respectivamente), histamina H₁ (IC₅₀ = 30 nM) y receptores adrenérgicos α₁ y α₂ (IC₅₀ = 94 y 271 nM, respectivamente). Quetiapina no tiene afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos y para benzodiazepinas (CI₅₀ > 5000 nM).

Farmacocinética:

La actividad de quetiapina fumarato es debida, básicamente, a la droga original. La farmacocinética de dosis múltiples de quetiapina es proporcional a la dosis dentro del rango de la dosis única propuesta y la acumulación de quetiapina es predecible con la dosis múltiple. La eliminación de quetiapina se realiza principalmente por metabolismo hepático con una vida media terminal promedio de alrededor de 6 horas dentro del rango de la dosis clínica propuesta. Las concentraciones de la dosificación estado constante pueden ser alcanzadas en el plazo de dos días después del dosaje.

En estado estacionario, la farmacocinética del compuesto original, en niños y adolescentes (10 a 17 años de edad), es similar a la de los adultos. Sin embargo, cuando se ajusta la dosis y el peso, el AUC y la C_{max} del compuesto original resultan 41% y 39% más bajos, respectivamente, en niños y adolescentes que en adultos. Para el metabolito activo, norquetiapina, el AUC y la C_{max} resultan 45% y 31% más altos, respectivamente, en niños y adolescentes que en adultos. Cuando se ajusta la dosis y el peso, la farmacocinética del metabolito, norquetiapina, es similar entre niños, adolescentes y adultos.

Absorción:

Quetiapina fumarato se absorbe rápidamente después de la administración oral, alcanzando concentraciones plásmicas pico en 1.5 horas.

La biodisponibilidad es del 100% con respecto a la solución. La biodisponibilidad de quetiapina es poco afectada por la administración con alimentos, los valores C_{max} y AUC aumentan en un 25% y 15%, respectivamente.

Distribución:

Quetiapina es ampliamente distribuida en todo el organismo con un volumen de distribución aparente de 10 ± 4 l/kg. Un 83% circula unido proteínas plasmáticas en concentraciones terapéuticas. *In vitro*, quetiapina no afecta la

combinación de warfarina o diazepam con albúmina sérica humana. A su vez, ni la warfarina ni el diazepam alteran la combinación con quetiapina.

Metabolismo y eliminación:

Después de única dosis oral de ^{14}C - quetiapina, menos del 1% de la dosis administrada se excreta como droga inalterada, indicando que la quetiapina es altamente metabolizada. Aproximadamente el 73% y 20% de la dosis fue recuperada en orina y materia fecal, respectivamente.

Quetiapina es ampliamente metabolizada por el hígado. Las principales vías metabólicas son sulfoxidación al metabolito sulfóxido y oxidación con el metabolito del ácido original, siendo ambos metabolitos farmacológicamente inactivos. Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos revelaron que la isoenzima 3A4 del citocromo P450 está involucrada en el metabolismo de la quetiapina a su principal, pero inactivo, metabolito de sulfóxido y en el metabolismo de su metabolito activo N-desalquil quetiapina.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Edad:

La excreción oral de quetiapina se reduce en un 40% en pacientes ancianos de más de 65 años en comparación con pacientes jóvenes y puede ser necesario un ajuste de dosis.

La farmacocinética de quetiapina no es afectada por el género, la raza o el hábito tabáquico.

Insuficiencia renal:

Los pacientes con insuficiencia renal grave, clearance entre 10-30 ml/min/1,73 m² presentaron una excreción oral media disminuida en un 25% respecto de los sujetos normales con clearance > 80 ml/min/1,73 m². Debido a que las concentraciones de quetiapina en plasma en los sujetos con insuficiencia renal estaban dentro del rango de concentraciones observadas en sujetos normales que recibieron la misma dosis, el ajuste de dosis no es necesario.

Insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática tuvieron un aclaramiento oral medio de quetiapina un 30% más bajo que los sujetos normales. En pacientes con insuficiencia hepática, el AUC y la C_{máx} pueden alcanzar valores 3 veces más altos que los observados típicamente en sujetos sanos. Dado que la quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado, se esperan niveles

plasmáticos más altos en la población con insuficiencia hepática, y puede ser necesario un ajuste de la dosis.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

La dosis inicial recomendada, la titulación, el rango de dosis y la dosis máxima de Quetiapina para cada indicación aprobada se muestran en la Tabla 1 a continuación. Después de la dosificación inicial, los ajustes se pueden hacer hacia arriba o hacia abajo, si es necesario, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente.

Tabla 1: Dosificación recomendada para Quetiapina.

Indicación	Dosis inicial y titulación	Dosis recomendada	Dosis máxima
Esquizofrenia, adultos	Día 1: 25 mg dos veces al día. Los aumentos de dosis se pueden hacer en incrementos de 25 mg-50 mg dividido dos o tres veces en los días 2 y 3 hasta un rango de 300-400 mg para el Día 4. Se pueden realizar ajustes adicionales en incrementos de 25-50 mg dos veces al día, en intervalos de no menos de 2 días	150-750 mg/día	750 mg/día
Esquizofrenia, adolescentes (13-17 años)	Día 1: 25 mg dos veces al día Día 2: 50 mg dos veces al día (dosis total 100 mg) Día 3: 100 mg dos veces al día (dosis total 200 mg) Día 4: 150 mg dos veces al día (dosis total 300 mg) Día 5: 200 mg dos veces al día (dosis total 400 mg) Los ajustes adicionales deben realizarse en incrementos no mayores de 100 mg/día dentro del rango de dosis recomendado de 400-800 mg/día. Según la respuesta y la tolerabilidad,	400-800 mg/día	800 mg/día

	se puede administrar tres veces al día.		
Tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia	n/a	400-800 mg/día	800 mg/día
Tratamiento agudo del episodio maníaco o mixto del trastorno bipolar I como monoterapia o terapia adjunta a litio o divalproato en pacientes adultos	Día 1: 50 mg dos veces al día (dosis total 100 mg) Día 2: 100 mg dos veces al día (dosis total 200 mg) Día 3: 150 mg dos veces al día (dosis total 300 mg) Día 4: 200 mg dos veces al día (dosis total 400 mg) Los ajustes de dosis adicionales de hasta 800 mg/día por día 6 deben realizarse en incrementos de no más de 200 mg/día.	400-800 mg/día	800 mg/día
Fase maníaca del Trastorno bipolar I, tratamiento agudo, niños y adolescentes (10-17 años), monoterapia	Día 1: 25 mg dos veces al día Día 2: 50 mg dos veces al día (dosis total 100 mg) Día 3: 100 mg dos veces al día (dosis total 200 mg) Día 4: 150 mg dos veces al día (dosis total 300 mg) Día 5: 200 mg dos veces al día (dosis total 400 mg) Los ajustes adicionales deben realizarse en incrementos no mayores de 100 mg/día dentro del rango de dosis recomendado de 400-600 mg/día. Según la respuesta y la tolerabilidad, se puede administrar tres veces al día.	400-600 mg/día	600 mg/día
Episodios depresivos del trastorno bipolar, adultos	Administrar una vez al día a la hora de acostarse. 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
Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I, adultos	Administrar dos veces al día por un total de 400-800 mg/día como complemento de litio o divalproato. En general, en la fase de mantenimiento, los pacientes continuaron con la	400-800 mg/día	800 mg/día

	misma dosis en la que se estabilizaron.		
--	---	--	--

Tratamiento de mantenimiento para la esquizofrenia y el trastorno bipolar I:

Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento.

Modificaciones de la dosis en pacientes ancianos:

Se debe considerar la posibilidad de una titulación más lenta de la dosis y de una dosis objetivo más baja en los ancianos y en los pacientes debilitados o que tengan una predisposición a reacciones hipotensoras.

Cuando se indica, la escalada de la dosis debe realizarse con precaución en estos pacientes.

Los pacientes ancianos deben iniciar el tratamiento con 50 mg/día de quetiapina y la dosis debe aumentarse en incrementos de 50 mg/día dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad de cada paciente.

Modificaciones de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática deben comenzar con 25 mg/día de quetiapina. La dosis debe aumentarse diariamente en incrementos de 25-50 mg/día hasta alcanzar una dosis eficaz, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente.

Modificaciones de dosis cuando se utiliza con inhibidores de CYP3A4:

La dosis de quetiapina debe reducirse a un sexto de la dosis original cuando se combina con un inhibidor potente de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, indinavir, ritonavir, nefazodona, etc.). Cuando se suspende el inhibidor del CYP3A4, la dosis de quetiapina debe incrementarse en 6 veces.

Modificaciones de dosis cuando se utiliza con inductores CYP3A4:

La dosis de quetiapina debe aumentarse hasta 5 veces de la dosis original cuando se use en combinación con un tratamiento crónico (por ejemplo, superior a 7-14 días) de un inductor potente de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampina, avasimibe, Hierba de Juan, etc.). La dosis debe ser titulada en base a la respuesta clínica y la tolerancia del paciente individual. Cuando se suspende el inductor del CYP3A4, la dosis de quetiapina debe reducirse al nivel original dentro de los 7-14 días.

Reinicio del tratamiento en pacientes que previamente suspendieron el tratamiento:

Si bien no existen datos para el reinicio del tratamiento, se recomienda que al reiniciar nuevamente el tratamiento de pacientes que no han tomado Quetiazic por más de una semana, se siga el esquema de dosificación inicial. Cuando se reinicia el tratamiento en pacientes que no han tomado Quetiazic por menos de una semana puede no requerirse un aumento gradual de la dosis pudiendo reiniciarse la dosis de mantenimiento.

Pacientes que pasan de otro antipsicótico a quetiapina:

No se han recolectado datos de manera sistemática para especificar la forma de pasar a un paciente de otros antipsicóticos a Quetiazic, ni lo referido a la administración concomitante de otros antipsicóticos. Si bien la discontinuación inmediata del tratamiento antipsicótico previo puede ser aceptable para algunos pacientes con esquizofrenia, discontinuarlo más gradualmente puede ser lo más apropiado para otros.

En todos los casos deberá minimizarse el período de administración superpuesta de antipsicóticos. Cuando un paciente cambie su tratamiento de antipsicóticos de depósito, y si fuera apropiado desde el punto de vista médico, se debe iniciar el tratamiento con Quetiazic en lugar de la próxima inyección programada. Se deberá reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con la medicación que se administre para el síndrome extrapiramidal.

CONTRAINDICACIONES:

Quetiapina está contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad conocida a esta medicación o cualquiera de sus excipientes. Se han notificado reacciones anafilácticas en pacientes tratados con quetiapina.

ADVERTENCIAS:

Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con drogas antipsicóticas tienen un riesgo de muerte incrementado.

Los análisis de estudios controlados con placebo, sobre todo en pacientes que tomaban medicamentos antipsicóticos atípicos, han revelado un riesgo de muerte en los pacientes tratados con el fármaco de entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo de muerte en los pacientes tratados con placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de

naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía).

Los estudios observacionales sugieren que, al igual que los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con fármacos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. No está claro si los resultados de aumento de la mortalidad en los estudios observacionales pueden ser atribuidos a la droga antipsicótica o a alguna(s) característica(s) de los pacientes.

Quetiapina no está indicada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio:

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de pensamientos y conducta suicida (tendencia suicida) o cambios inusuales en el comportamiento, ya sea que estén tomando medicamentos antidepresivos o no, y este riesgo puede persistir hasta que haya una remisión significativa de su cuadro. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos son los predictores más fuertes de suicidio.

Ha habido una preocupación de larga data acerca de que los antidepresivos pueden inducir el empeoramiento de la depresión y la aparición de una tendencia suicida en determinados pacientes durante las fases tempranas del tratamiento. Los fármacos antidepresivos (ISRS y otros) incrementaron el riesgo de pensamiento y conducta suicida (tendencia suicida) en análisis combinados de estudios de corto plazo controlados con placebo en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años) con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. Estudios a corto plazo no evidenciaron un aumento en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con placebo en adultos más allá de los 24 años, e inclusive hubo una reducción con antidepresivos en comparación con placebo en adultos mayores de 65 años.

No hubo suicidios en ninguno de los ensayos pediátricos. Hubieron suicidios en los ensayos en adultos, pero el número no fue suficiente para alcanzar ninguna conclusión sobre el efecto del fármaco sobre 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 importantes pruebas en los

estudios 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 controlados de manera adecuada y vigilados muy de cerca ante la posibilidad de empeoramiento clínico, tendencia suicida y comportamiento inusual, especialmente durante los primeros meses de la terapia con medicamentos, o en momentos de cambios de dosis, ya sea aumentos o disminuciones.

Los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía, han sido informados en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos por trastorno depresivo grave como también por otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas. Aunque no se ha establecido una vinculación 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 la aparición de la tendencia suicida.

Se debe considerar el cambio del régimen terapéutico, incluyendo posiblemente la discontinuación del medicamento, en los pacientes cuya depresión es persistentemente peor, o que están experimentando la aparición de una tendencia suicida o síntomas que podrían ser precursores de un empeoramiento de la depresión o de tendencia suicida, particularmente si estos síntomas son severos, abruptos en su aparición, o no eran parte de los síntomas de presentación del paciente.

Los familiares y los cuidadores de los pacientes que son tratados con antidepresivos por trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, deben ser alertados acerca de la necesidad de controlar a los pacientes con respecto a la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en la conducta y de los otros síntomas descritos anteriormente, así como la aparición de tendencia suicida, y de informar tales síntomas inmediatamente a los profesionales de la salud. El control debe incluir una observación diaria por parte de los familiares y cuidadores.

Las prescripciones deben ser realizadas por la menor cantidad de comprimidos compatible con un buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

Evaluación inicial de pacientes por trastorno bipolar:

Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. Generalmente se cree (aunque no esté establecido en ensayos clínicos controlados) que el tratamiento de tal episodio con un antidepresivo solo puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Si alguno de los síntomas descritos representan tal conversión es desconocida. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser adecuadamente analizados para determinar si están en riesgo de padecer un trastorno bipolar. Esta evaluación debe incluir una detallada historia psiquiátrica, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

Reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia:

En estudios controlados con placebo con risperidona, aripiprazol y olanzapina en sujetos ancianos con demencia, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluyendo muertes, en comparación con sujetos tratados con placebo.

Quetiapina no está indicada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM):

Un complejo de síntomas potencialmente fatales que se denomina síndrome maligno neuroléptico (SNM) ha sido reportado en asociación con la administración de drogas antipsicóticas, incluyendo quetiapina. Casos raros de SNM se han reportado con quetiapina. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca). Otros signos pueden ser aumento de creatina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda.

La evaluación diagnóstica de los pacientes con este síndrome es complicada. Para llegar a un diagnóstico, es importante excluir los casos donde la presentación clínica incluye tanto una enfermedad médica seria (por ejemplo, neumonía, infección sistémica, etc) como signos y síntomas extrapiramidales (SEP) sin tratar o inadecuadamente tratados. 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 tratamiento del SNM deberá incluir: 1) la suspensión inmediata de las drogas antipsicóticas y otras drogas no esenciales para la terapia concurrente, 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico, y 3) tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante para el cual existan tratamientos específicos disponibles. No existe un protocolo general sobre el tratamiento farmacológico específico del SNM.

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

Cambios metabólicos:

Los antipsicóticos atípicos se han asociado con cambios metabólicos que incluyen hiperglucemia/diabetes mellitus, dislipidemia y aumento de peso corporal. Aunque todos los fármacos de la clase han demostrado producir algunos cambios metabólicos, cada fármaco 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 ser manejados como clínicamente apropiados.

Hiperglucemia y diabetes mellitus:

Se han informado casos de hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada a cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y anomalías en la glucemia se complica por la posibilidad de un mayor riesgo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia per se y la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población general. Dados estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con hiperglucemia no se comprende por completo. Sin embargo, los estudios epidemiológicos indican un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con hiperglucemia emergentes del tratamiento en pacientes tratados con los antipsicóticos atípicos. No están disponibles las estimaciones precisas del riesgo por eventos adversos relacionados con hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que están comenzando un tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados de forma regular en cuanto al empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus (por ej., obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que están empezando el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a un análisis de glucemia en ayunas al comienzo del tratamiento y de forma periódica durante el mismo.

Todo paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser monitoreado en cuanto a síntomas de hiperglucemia incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia, y debilidad. Los pacientes que manifiestan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizarse análisis de glucemia en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se ha resuelto al discontinuar el antipsicótico atípico; no obstante, algunos pacientes necesitaron continuar con un tratamiento antidiabético a pesar de la discontinuación del fármaco bajo sospecha.

Dislipidemia:

En los estudios clínicos se han observado alteraciones indeseables en los valores de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos en los pacientes tratados con quetiapina en relación a los pacientes tratados con placebo. Se recomienda el monitoreo clínico, incluyendo evaluaciones de los lípidos al inicio y periódicamente como parte del seguimiento en pacientes tratados con quetiapina.

Ganancia de peso:

En ensayos clínicos se ha observado aumento de peso. Los pacientes que reciban quetiapina deberán someterse a controles regulares de peso. En algunos pacientes, se observó un empeoramiento de más de uno de los parámetros metabólicos de peso, la glucemia y lípidos. Los cambios en estos parámetros deben ser manejados como sea apropiado clínicamente.

En el caso de los pacientes pediátricos el aumento de peso debe ser evaluado en comparación con el esperado para un crecimiento normal.

Discinesia tardía:

El síndrome constituido por movimientos individuales involuntarios y disquineticos potencialmente irreversibles fue asociado al empleo de drogas antipsicóticas incluyendo quetiapina. Si bien el cuadro se presenta preferentemente en ancianos y especialmente en mujeres, no hay signos que posibiliten detectar cuales son los pacientes que desarrollarán el síndrome.

Los productos antipsicóticos difieren en su potencial para causar discinesia tardía. El riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible se cree que aumenta con la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total de medicamentos antipsicóticos administrados al paciente. Sin embargo, el síndrome se puede desarrollar, aunque con mucha menor frecuencia, después de períodos de tratamiento relativamente cortos con dosis bajas o incluso pueden aparecer después de terminado el tratamiento.

No se conoce ningún tratamiento para casos establecidos de discinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o totalmente, si el tratamiento antipsicótico se suspende. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico en sí mismo, puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y los síntomas del síndrome lo que posiblemente puede enmascarar el proceso subyacente. El efecto que la supresión sintomática tiene en la evolución a largo plazo del síndrome es desconocida.

Dadas estas consideraciones, quetiapina debe ser prescrito de manera tal que se minimice la aparición tardía de discinesia. El tratamiento antipsicótico crónico por lo general se debe reservar para los pacientes que sufren de una enfermedad crónica que se sabe que responde a los fármacos antipsicóticos, y para los cuales los tratamientos alternativos igualmente efectivos pero potencialmente menos dañinos no están disponibles o no son apropiados. En los pacientes que requieren tratamiento crónico debe ser buscada la dosis más baja y la menor duración del tratamiento como para producir una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de continuar el tratamiento se debe reevaluar periódicamente.

Si aparecieran los signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con quetiapina, debe ser considerada la interrupción del tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir el tratamiento con quetiapina a pesar de la presencia del síndrome.

Hipotensión ortostática:

Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con vértigo, taquicardia y en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de dosis y debido, probablemente, a sus propiedades antagonistas alfa-1-adrenérgicas. Estos síntomas pueden provocar la caída del paciente.

Quetiapina debe utilizarse con especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio

o enfermedad isquémica del corazón, insuficiencia cardiaca o alteraciones de la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que predisponen a los pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos).

El riesgo de hipotensión ortostática y síncope puede ser minimizado mediante la limitación de la dosis inicial de 25 mg dos veces al día. Si se produce hipotensión durante la titulación hasta la dosis óptima, es apropiado retornar a la dosis anterior en el programa de titulación.

Caídas:

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

Aumento de la presión arterial en niños y adolescentes:

En estudios clínicos con quetiapina en niños y adolescentes (10-17 años de edad) controlados con placebo se observó una mayor incidencia de aumentos de la presión arterial sistólica y diastólica (>20 mm Hg y > 10 mm Hg respectivamente).

Por este motivo, debe medirse la presión arterial en niños y adolescentes al comienzo y periódicamente durante el tratamiento.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis:

En los ensayos clínicos y experiencia posterior a la comercialización, se han reportado leucopenia/neutropenia relacionadas temporalmente con el tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina. También ha sido reportada agranulocitosis, incluyendo casos fatales y casos en pacientes sin factores de riesgo preexistentes. La neutropenia debe considerarse en pacientes con infección, particularmente en ausencia de factor(es) predisponente(s) obvio(s), o en pacientes con fiebre inexplicable, y debe tratarse clínicamente.

Los posibles factores de riesgo serían leucopenia/neutropenia preexistente, bajo recuento de glóbulos blancos y antecedentes de leucopenia/ neutropenia inducidas por fármacos. Los pacientes con bajo recuento de glóbulos blancos

preexistente o historia de leucopenia/ neutropenia inducida por drogas deben tener un recuento sanguíneo completo y ser vigilados con frecuencia durante los primeros meses de terapia y deben dejar el tratamiento con quetiapina ante la primera señal de una disminución de los leucocitos en ausencia de otros factores causales.

Los pacientes con neutropenia deben ser cuidadosamente monitoreados para detectar la aparición de fiebre u otros síntomas o signos de infección y prontamente tratados ante tales síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$) deben suspender el tratamiento con quetiapina hasta que recuperen el número de sus glóbulos blancos.

Cataratas:

Se observó el desarrollo de cataratas en asociación con el tratamiento crónico con quetiapina en estudios realizados en perros. Si bien se han observado cambios del cristalino en pacientes con tratamiento a largo plazo con quetiapina, no se ha establecido una relación causal con el uso de la misma. No obstante no puede excluirse por ahora la posibilidad de alteraciones. Por ello, el examen del cristalino por métodos adecuados para el diagnóstico de formación de cataratas, tales como el examen con lámpara de hendidura u otros métodos sensibles apropiados, es recomendado al iniciarse el tratamiento o al poco tiempo después y con intervalos de 6 meses durante el tratamiento crónico.

Prolongación del QT:

En los ensayos clínicos, quetiapina no se asoció con un aumento persistente en el intervalo QT. Sin embargo, el efecto sobre el intervalo QT no fue evaluado de forma sistemática. En la experiencia post-comercialización, se reportaron casos de prolongación del intervalo QT en pacientes con sobredosis de quetiapina, en pacientes con enfermedades concomitantes y en pacientes que toman medicamentos que se sabe causan desequilibrio electrolítico o prolongan el intervalo QT.

El uso de quetiapina se debe evitar si se tuviera que combinar con otros fármacos que se sabe prolongan el intervalo QTc como los antiarrítmicos clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol), 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).

También se debe evitar el empleo de quetiapina en las circunstancias que pueden aumentar el riesgo de ocurrencia de torsade de pointes y/o muerte súbita incluyendo: historia de arritmias cardíacas tales como bradicardia, hipopotasemia o hipomagnesemia, el uso concomitante de otros fármacos que prolongan el intervalo QTc y prolongación congénita del intervalo QT.

También debe tenerse precaución cuando se prescriba quetiapina en los pacientes con mayor riesgo de prolongación del intervalo QT (por ejemplo enfermedades cardiovasculares, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, ancianos, insuficiencia cardíaca congestiva y e hipertrofia cardíaca).

Cardiomiopatía y miocarditis:

Se han notificado cardiomiopatía y miocarditis en ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización. En pacientes con sospecha de cardiomiopatía o miocarditis se debe considerar la suspensión de quetiapina.

Convulsiones:

Durante los ensayos clínicos ocurrieron convulsiones en algunos de los pacientes tratados con quetiapina. Como con otros antipsicóticos, quetiapina debe ser empleada con cautela en pacientes con historia de convulsiones o con condiciones que potencialmente disminuyen el umbral convulsivo, como por ejemplo enfermedad de Alzheimer. Las condiciones que reducen el umbral convulsivo pueden tener mayor prevalencia en la población de 65 años o mayores.

Hipotiroidismo:

Los ensayos clínicos con quetiapina demostraron una reducción de la tiroxina total y libre (T₄) relacionada con la dosis, de aproximadamente el 20%. Esta alteración se hace aparente muy al inicio del tratamiento y se mantiene sin adaptación o progresión durante el tratamiento crónico. En casi todos los casos, la interrupción del tratamiento con quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre T₄ total y libre, independientemente de la duración del tratamiento. Menos del 1% de los pacientes tratados con quetiapina experimentaron aumentos de TSH en estudios de monoterapia. Algunos pacientes con TSH aumentada requirieron terapia de reemplazo

tiroidea. El mecanismo por el cual la quetiapina actúa sobre el eje tiroideo no está claro.

Si hubiera un efecto sobre el eje hipotalámico-pituitario, la medición de TSH sola puede no reflejar con precisión el estado de la tiroides de un paciente. Por lo tanto, deben medirse tanto la TSH como la T4 libre, además de la evaluación clínica, al inicio y durante el seguimiento del tratamiento.

Hiperprolactinemia:

Al igual que otras drogas que antagonizan los receptores de dopamina D₂, quetiapina eleva los niveles de prolactina en algunos pacientes y la elevación puede persistir durante la administración crónica. La hiperprolactinemia, independientemente de la etiología, puede suprimir la GnRH hipotalámica, lo que resulta en la reducción de la secreción de gonadotropina hipofisaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva de la esteroidogénesis gonadal tanto en pacientes mujeres como hombres. Galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia también han sido reportados en pacientes que reciben compuestos que producen elevación de la prolactina. La hiperprolactinemia durante tiempo prolongado se asocia a hipogonadismo que puede conducir a la pérdida en la densidad ósea en los sujetos de ambos sexos.

Experimentos de cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama humanos son dependientes de prolactina *in vitro*, un factor de importancia potencial ante la prescripción de estos fármacos en un paciente con cáncer de mama detectado previamente. Como es común con los compuestos que aumentan la liberación de prolactina, en los estudios de carcinogénesis realizados en ratones y ratas se observaron adenocarcinomas mamarios e hipofisarios y adenomas de páncreas. Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han mostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de drogas y tumorigénesis en humanos, pero la evidencia disponible es demasiado limitada para ser concluyente.

Potencial para el deterioro motor y cognitivo:

La somnolencia es un evento adverso comúnmente reportado en pacientes tratados con quetiapina especialmente durante los 3-5 primeros días de la titulación inicial de la dosis.

Debido a que quetiapina posee potencial para afectar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, se debe indicar a los pacientes que

tengan precaución al realizar actividades que requieran estado de alerta mental, tales como manejar un vehículo a motor (incluido los automóviles) u operar maquinaria peligrosa, hasta que tengan una certeza razonable de que el tratamiento con quetiapina no los afecta de manera adversa.

Regulación de la temperatura corporal:

Si bien no está determinado que quetiapina puede impedir la capacidad de reducir la temperatura corporal, este efecto fue descrito con las drogas antipsicóticas. Se aconseja ser cauteloso cuando se receta quetiapina en pacientes que experimentan condiciones que pueden contribuir a un aumento de la temperatura corporal central, es decir, mediante ejercitación extrema, exposición a calor extremo, medicación concomitante con actividad anticolinérgica o deshidratación.

Disfagia:

Se han asociado dismotilidad esofágica y aspiración con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes geriátricos, particularmente los que padecen demencia de tipo Alzheimer avanzada. Quetiapina y otros fármacos antipsicóticos deben utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Síndrome de discontinuación:

Se han descrito síntomas de abstinencia aguda, como insomnio, náuseas y vómitos después de la interrupción abrupta de fármacos antipsicóticos atípicos, incluida quetiapina.

Dichos síntomas generalmente resuelven después de una semana de la interrupción. Se recomienda una reducción gradual de la dosis.

Efectos anticolinérgicos (antimuscarínicos):

Norquetiapina, un metabolito activo de quetiapina, tiene una afinidad moderada a fuerte por varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a las reacciones adversas anticolinérgicas cuando quetiapina se usa en dosis terapéuticas, se toma concomitantemente con otros medicamentos anticolinérgicos o existe una sobredosificación.

Quetiapina debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos con efectos anticolinérgicos (antimuscarínicos).

El estreñimiento es un evento adverso comúnmente informado en pacientes tratados con quetiapina y representa un factor de riesgo de obstrucción intestinal. Se ha informado obstrucción intestinal relacionada con el uso de quetiapina, incluyendo casos fatales en pacientes que recibieron múltiples medicamentos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal.

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

PRECAUCIONES:

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de quetiapina en mujeres embarazadas. En la limitada literatura publicada, no hubo malformaciones mayores asociadas con la exposición a quetiapina durante el embarazo. Debido al número limitado de embarazos expuestos, estos datos no estiman de manera confiable la frecuencia o ausencia de resultados adversos.

En estudios con animales, se produjo toxicidad embrio-fetal.

Los recién nacidos expuestos a fármacos antipsicóticos (incluyendo quetiapina), durante el tercer trimestre del embarazo corren riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto. Han habido notificaciones de: agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos alimentarios en estos recién nacidos. Estas complicaciones han variado en gravedad. Mientras que en algunos casos los síntomas se autolimitaron, en otros casos los neonatos requirieron apoyo en unidades de cuidados intensivos y hospitalización prolongada.

Quetiapina sólo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el efecto de quetiapina sobre el trabajo de parto y el parto en humanos.

Lactancia:

Quetiapina se excreta en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes expuestos a quetiapina, se debe tomar una decisión sobre si suspender la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la salud de la madre.

El nivel de quetiapina en la leche materna varía de indetectable a 170 µg/l. La dosis estimada para lactantes varía de 0,09% a 0,43% de la dosis de la madre ajustada por peso. Por lo que las dosis diarias infantiles calculadas oscilan entre menos de 0,01 mg/kg (para una dosis diaria materna de 100 mg de quetiapina) y 0,1 mg/kg (para una dosis diaria materna de 400 mg de quetiapina).

Uso pediátrico:

En general, las reacciones adversas observadas en niños y adolescentes durante los ensayos clínicos fueron similares a las de los adultos, con pocas excepciones. El aumento de la presión arterial sistólica y diastólica se produjo en niños y adolescentes y no ocurrió en adultos. La hipotensión ortostática se produjeron con más frecuencia en los adultos (4-7%) en comparación con los niños y adolescentes (<1%).

Esquizofrenia:

La eficacia y seguridad de quetiapina en el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes de 13 a 17 años se ha demostrado en un estudio de 6 semanas, doble ciego, controlado con placebo.

La seguridad y efectividad de quetiapina en pacientes pediátricos menores de 13 años de edad con esquizofrenia no se han establecido.

Mantenimiento:

La seguridad y eficacia de quetiapina en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar no ha sido establecida en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. La seguridad y eficacia de quetiapina en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia no ha sido establecida en cualquier población de pacientes, incluyendo pacientes pediátricos.

Episodio maníaco del trastorno bipolar:

La eficacia y seguridad de quetiapina en el tratamiento de la manía en niños y adolescentes de 10 a 17 años con trastorno bipolar I se demostró en un estudio de 3 semanas de duración, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico.

La seguridad y efectividad de quetiapina en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad con trastorno bipolar no ha sido establecida.

Episodio depresivo del trastorno bipolar:

La seguridad y efectividad de quetiapina en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad con depresión bipolar no han sido establecidas.

Algunas diferencias en la farmacocinética de la quetiapina se observaron entre los niños/adolescentes (10 a 17 años de edad) y adultos.

Al ajustarse según el peso, el AUC de quetiapina fue 41% y 39% menor en niños y adolescentes respectivamente, en comparación con los adultos. La farmacocinética del metabolito activo norquetiapina, fue similar entre los niños/adolescentes y adultos después de ajustar por peso.

Uso geriátrico:

En general, no existe indicio de intolerancia a la quetiapina en las personas de edad comparadas con los adultos jóvenes. Sin embargo, la presencia de factores que puedan disminuir el clearance farmacocinético, o que puedan incrementar la respuesta farmacocinética de Quetiapina, o que provoquen tolerancias pobres y ortostasis, podrá ser objeto de consideración de una disminución de la dosis inicial, una titulación más lenta y un monitoreo cuidadoso durante el período de dosis inicial en las personas mayores.

El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30% al 50% en pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal:

La experiencia clínica con quetiapina en pacientes con insuficiencia renal es limitada.

Insuficiencia hepática

Debido a que la quetiapina es ampliamente metabolizada por el hígado, se esperan niveles plasmáticos más altos en pacientes con insuficiencia hepática. En esta población, se recomienda una dosis inicial baja de 25 mg/día y la dosis puede incrementarse en incrementos de 25-50 mg/día.

Abuso y dependencia:

Quetiapina no ha sido estudiada sistemáticamente en animales o humanos sobre su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Si bien los estudios clínicos no han demostrado comportamiento de búsqueda de droga, estos estudios no son sistemáticos y no es posible sobre una limitada experiencia evaluar las acciones de drogas activas sobre el SNC. En consecuencia cada paciente debe ser evaluado cuidadosamente sobre antecedentes de abuso de drogas y debe ser observado ante signos de abuso o empleo erróneo de quetiapina, aumento de dosis, desarrollo de tolerancia o búsqueda de drogas.

Interacciones:

Efecto de otras drogas sobre quetiapina:

Los riesgos de usar quetiapina en combinación con otros medicamentos no se han evaluado ampliamente en estudios sistemáticos. Dados los efectos primarios de quetiapina en el SNC, se debe tener precaución cuando se toma en combinación con otros medicamentos de acción central.

Quetiapina potencia los efectos cognitivos y motores del alcohol, por lo que las bebidas alcohólicas deben limitarse mientras se toma quetiapina.

La exposición a quetiapina aumenta en combinación con inhibidores de CYP3A4 (p. Ej., Ketoconazol, itraconazol, indinavir, ritonavir, nefazodona, etc.) y disminuye en combinación con inductores de CYP3A4 (p. Ej., Fenitoína, carbamazepina, rifampina, avasimibe, St. John w), etc. La dosis de quetiapina debe ser ajustada si se coadministra con inductores o inhibidores potentes de CYP3A4.

Inhibidores de CYP3A4: La administración conjunta de ketoconazol, un potente inhibidor del citocromo CYP3A4, produjo un aumento significativo en la exposición a la quetiapina. La dosis de quetiapina debe reducirse a una sexta parte de la dosis original si se administra de forma conjunta con un inhibidor fuerte del CYP3A4.

Inductores de CYP3A4: la administración conjunta de quetiapina y fenitoína, un inductor de CYP3A4, incrementó la depuración oral media de quetiapina en 5 veces. Es posible que se requieran dosis mayores de quetiapina hasta 5 veces para mantener el control de los síntomas de la esquizofrenia en pacientes que reciben quetiapina y fenitoína u otros inductores potentes conocidos del CYP3A4. Cuando se suspende el inductor CYP3A4, la dosis de quetiapina debe reducirse al nivel original dentro de los 7-14 días.

Efecto de la quetiapina sobre otros medicamentos:

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

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

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

Interferencia con las pruebas de detección de drogas en la orina:

Se han publicado informes que sugieren resultados falsos positivos en los inmunoensayos enzimáticos en orina para la detección de metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se debe tener precaución en la interpretación de los resultados positivos de la prueba de detección en orina para estos medicamentos, y debe considerarse la confirmación mediante una técnica analítica alternativa (por ejemplo, métodos cromatográficos).

Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS:

Adultos

La siguiente información se deriva de datos publicados de ensayos clínicos con quetiapina en más de 4300 pacientes para todas sus indicaciones. En ella se describen las reacciones adversas comúnmente observadas en ensayos a corto plazo controlados con placebo.

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

Monoterapia:

Esquizofrenia:

En el tratamiento agudo de la esquizofrenia (hasta 6 semanas) y del episodio maníaco asociado al trastorno bipolar (hasta 12 semanas), las reacciones adversas observadas más comúnmente asociadas con el uso de quetiapina en monoterapia (incidencia $\geq 5\%$) y observadas a una tasa de al menos el doble que con placebo fueron: somnolencia, mareos, sequedad bucal, estreñimiento, aumento de ALT, aumento de peso y dispepsia.

En la tabla 2 se enumeran las reacciones adversas que ocurrieron en ensayos controlados con placebo, con una incidencia $\geq 2\%$ entre los pacientes con esquizofrenia y en episodio maníaco asociado al trastorno bipolar, tratados con quetiapina a corto plazo y en rango de dosis de 75 a 800 mg/día:

Tabla 2: reacciones adversas asociadas con el uso de quetiapina en monoterapia a corto plazo para el tratamiento de la esquizofrenia.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, somnolencia, mareo
Trastornos psiquiátricos	Agitación, ansiedad
Trastornos gastrointestinales	Boca seca, estreñimiento, vómito, dispepsia, dolor abdominal, gastroenteritis
Trastornos generales y del sitio de administración	Dolor, astenia, fiebre
Trastornos cardíacos	Taquicardia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de peso
Trastornos hepatobiliares	Aumento de ALT, aumento de AST
Infecciones e infestaciones	Faringitis, rinitis,
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción
Trastornos vasculares	Hipotensión postural
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda
Trastornos oculares	Ambliopía

Episodios depresivos asociados al trastorno bipolar:

En los estudios de episodios depresivos asociados al trastorno bipolar (de hasta 8 semanas de duración), las reacciones adversas observadas con más frecuencia asociadas con el uso de quetiapina (incidencia $\geq 5\%$) y a una tasa de al menos el doble que con placebo fueron: somnolencia, boca seca, mareos, estreñimiento y letargo.

La Tabla 3 enumera las reacciones adversas que ocurrieron durante la terapia (de hasta 8 semanas de duración) de episodios depresivos asociados al trastorno bipolar en el 2% o más de los pacientes tratados con quetiapina (dosis de 300 y 600 mg/día) donde la incidencia fue mayor que en pacientes tratados con placebo.

Tabla 3: reacciones adversas asociadas con el uso de quetiapina en monoterapia a corto plazo para el tratamiento de episodios depresivos asociados al trastorno bipolar.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia*, mareo, acatisia, parestesia, trastorno extrapiramidal, disartria, hipersomnia, temblor, trastorno del equilibrio, hipoestesia, síndrome de las piernas inquietas
Trastornos psiquiátricos	Letargo, irritabilidad, sueños anormales
Trastornos gastrointestinales	Boca seca, estreñimiento, dispepsia, vómitos, enfermedad por reflujo gastroesofágico, disfagia
Trastornos generales y del sitio de administración	Fatiga, astenia
Trastornos cardiacos	Palpitaciones
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento del apetito, aumento de peso
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal, tos, congestión de senos
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, dolor en las extremidades
Trastornos oculares	Visión borrosa

*Somnolencia: combina los términos somnolencia y sedación

Terapia combinada:

En la terapia combinada con litio o valproato, las reacciones adversas observadas más comúnmente (incidencia $\geq 5\%$) con quetiapina, en estudios a corto plazo (hasta 3 semanas) en el tratamiento agudo de episodios maníacos asociados al trastorno bipolar, y observadas a una tasa de al menos el doble de la de placebo fueron: somnolencia, sequedad bucal, astenia, estreñimiento, dolor abdominal, hipotensión postural, faringitis y aumento de peso.

La Tabla 4 enumera las reacciones adversas que ocurrieron durante la terapia aguda (hasta 3 semanas) de episodios maníacos asociados al trastorno bipolar en 2% o más de los pacientes tratados con quetiapina (dosis de 100 a 800 mg/día) utilizada como terapia complementaria a litio y valproato, donde la incidencia fue mayor que en pacientes tratados con placebo.

Tabla 4: reacciones adversas asociadas con el uso agudo de quetiapina en combinación con litio o valproato a corto plazo para el tratamiento de episodios maníacos asociados al trastorno bipolar.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, dolor de cabeza, mareo, temblor, hipertonía, espasmos, trastornos del habla, incoordinación, ataxia
Trastornos psiquiátricos	Agitación, depresión, pensamientos anormales, ansiedad
Trastornos gastrointestinales	Boca seca, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia
Trastornos generales y del sitio de administración	astenia, edema periférico, sensación de pesadez, fiebre, sudoración
Trastornos cardíacos	Taquicardia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de peso, aumento del apetito
Trastornos endocrinológicos	Alteración de niveles hormonales, hipotiroidismo
Trastornos hepatobiliares	Aumento de ALT, aumento de AST
Infecciones e infestaciones	Faringitis, rinitis, infección, sinusitis, infección del tracto urinario
Trastornos vasculares	Hipotensión postural, hipotensión, hipertensión
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda
Trastornos oculares	Ambliopía

Las reacciones adversas relacionadas con la dosis son: dispepsia, dolor abdominal y aumento de peso.

Reacciones adversas con una incidencia menor al 2%:

También se han notificado las siguientes reacciones adversas con quetiapina: pesadillas, hipersensibilidad y aumentos en la creatina fosfoquinasa sérica (no asociada con SNM), galactorrea, bradicardia (que puede ocurrir al inicio o cerca del inicio del tratamiento y puede asociarse con hipotensión y/o síncope) disminución de plaquetas, sonambulismo (y otros eventos relacionados), elevaciones en los niveles de gamma-GT, hipotermia, disnea, eosinofilia, retención urinaria, obstrucción intestinal y priapismo.

Los síntomas extrapiramidales (EPS) evaluados en los estudios incluyeron:

- Disonía: Los síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de los grupos musculares, pueden aparecer en individuos susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, algunas

veces progresando a estrechamiento de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden ocurrir en dosis bajas, ocurren con mayor frecuencia y con mayor gravedad con una potencia alta y en dosis más altas de medicamentos antipsicóticos de primera generación. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en hombres y grupos de edad más jóvenes.

- Parkinsonismo: incluye rigidez en rueda dentada, temblor, babeo, hipocinesia
- Acatisia: incluye acatisia, agitación psicomotora
- Disquinesias: incluyen disquinesia tardía, disquinesia, coreoatetosis
- Otros efectos extrapiramidales: incluyen inquietud, trastorno extrapiramidal, trastorno del movimiento

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

La siguiente información deriva de estudios clínicos publicados con pacientes pediátricos expuestos a quetiapina para el tratamiento de la esquizofrenia y episodios maníacos agudos asociados al trastorno bipolar.

Las reacciones adversas que fueron observadas con mayor frecuencia (incidencia $\geq 5\%$ y al menos el doble que con el placebo) asociadas con el uso de quetiapina en ensayos controlados con placebo a corto plazo fueron: En la terapia para la esquizofrenia (hasta 6 semanas), somnolencia, mareo, sequedad de boca y taquicardia.

En la terapia de episodios maníacos agudos asociados al trastorno bipolar tipo I (hasta 3 semanas), somnolencia, mareos, fatiga, aumento del apetito, náuseas, vómitos, taquicardia, boca seca y aumento de peso.

Esquizofrenia (adolescentes, 13-17 años):

La tabla 5 enumera las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia de $\geq 2\%$ y de al menos el doble que con placebo, entre los pacientes con esquizofrenia tratados con quetiapina (dosis de 400 u 800 mg/día) en estudios a corto plazo (hasta 6 semanas) controlados con placebo

Las reacciones adversas potencialmente relacionadas con la dosis incluyeron mareos, boca seca y taquicardia.

Tabla 5: Reacciones adversas asociadas al uso de quetiapina en un estudio clínico controlado con placebo de 6 semanas para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adolescentes.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia*, mareo, discinesia, rigidez muscular
Trastornos gastrointestinales	Sequedad bucal, dolor abdominal
Trastornos cardíacos	Taquicardia**
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, dolor de espalda
Trastornos generales y del sitio de administración	Astenia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, epistaxis
Trastornos metabólicos y nutricionales	Anorexia
Infecciones e infestaciones	Absceso dentario

* Somnolencia combina los términos somnolencia y sedación

** Taquicardia combina los términos taquicardia y taquicardia sinusal

Episodios maníacos asociados al trastorno bipolar tipo I (niños y adolescentes 10 a 17 años):

La tabla 6 enumera las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia de $\geq 2\%$ y de al menos el doble que con placebo, entre los pacientes con episodios maníacos asociados al trastorno bipolar tipo I tratados con quetiapina (dosis de 400 u 600 mg/día) en estudios a corto plazo (hasta 3 semanas) controlados con placebo .

Las reacciones adversas potencialmente relacionadas con la dosis incluyeron somnolencia, náuseas y taquicardia.

Tabla 6: Reacciones adversas asociadas al uso de quetiapina en un estudio clínico controlado con placebo de 3 semanas para el tratamiento de la episodios maníacos asociados al trastorno bipolar tipo I en niños y adolescentes.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia*, mareo, rigidez musculoesquelética, parestesia
Trastornos gastrointestinales	Nauseas, sequedad bucal, vómitos, disconfort estomacal, estreñimiento
Trastornos cardíacos	Taquicardia**, síncope
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad, agresión

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia
Trastornos generales y del sitio de administración	Fatiga, pirexia, sobredosis accidental, letargo, palidez, sed
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestion nasal, congestión sinusal
Trastornos metabólicos y nutricionales	Aumento del apetito, aumento de peso
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné
Trastornos oculares	Visión borrosa
Trastornos auditivos	Otalgia

* Somnolencia combina los términos somnolencia y sedación

** Taquicardia combina los términos taquicardia y taquicardia sinusal

Experiencia posterior a la comercialización:

Las reacciones adversas notificadas desde la comercialización que se relacionaron temporalmente con la terapia con quetiapina incluyen:

Reacción anafiláctica, cardiomiopatía, reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hiponatremia, cardiomiopatía, miocarditis, enuresis nocturna, pancreatitis, amnesia retrógrada, rabdomiólisis, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), vasculitis cutánea, disminución del recuento de plaquetas, reacciones hepáticas graves (como hepatitis, necrosis hepática e insuficiencia hepática), agranulocitosis, obstrucción intestinal, íleo, isquemia de colon, retención urinaria, y apnea del sueño.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN:

En ensayos clínicos, se ha informado de supervivencia a sobredosis agudas con hasta 30 gramos de quetiapina. La mayoría de los pacientes que tomaron

una sobredosis no experimentaron reacciones adversas o se recuperaron completamente de las reacciones informadas.

Se informó un caso de muerte en un ensayo clínico después de una sobredosis con 13.6 gramos de quetiapina en monoterapia. En general, los signos y síntomas notificados fueron los que resultaron de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, es decir, somnolencia, sedación, taquicardia, hipotensión y toxicidad anticolinérgica, incluyendo delirio y coma.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave preexistente pueden correr un mayor riesgo de los efectos de una sobredosis. Un caso, que involucró una sobredosis estimada de 9600 mg, se asoció con hipopotasemia y bloqueo cardíaco de primer grado. En la experiencia posterior a la comercialización, se informaron casos de prolongación del intervalo QT asociados con sobredosis.

Tratamiento de la sobredosis:

Se debe establecer y mantener una vía aérea y asegurar una adecuada oxigenación y ventilación.

El monitoreo cardiovascular debe comenzar de inmediato y debe incluir un monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELEFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente preferentemente entre 15° y 30° C.

PRESENTACIONES:

Quetiapina 25 mg:

Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Quetiapina 100 mg:

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Quetiapina 200 mg:

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Quetiapina 300 mg: Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N° 49836

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: / /



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto Comprimidos Recubiertos - EX-2022-21777970- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 33 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.25 09:59:18 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.25 09:59:18 -03:00