Industria Argentina

QUETIAPINA
Vannier

VENTA
BAJO
RECETA
ARCHIVADA

QUETIAPINA 25, 100 y 200 mg • Comprimidos recubiertos

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

Quetiapina	25	100	200 mg.
Quetiapina fumarato	28,78	115,13	230,26 mg.

Lactosa monohidrato, povidona K30, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, Opadry YS-1-7003, eritrosina L.A.

ACCION TERAPEUTICA

Antipsicótico. Código ATC: N05A

INDICACIONES

a) Indicado en el tratamiento de la Esquizofrenia (DSM IV).
b) Trastorno bipolar (DSM IV):
- Tratamiento del episodio depresivo asociado con trastorno bipolar.
- Tratamiento del episodio maníaco agudo asociado al trastorno bipolar I, ya sea como monoterapia o terapia adjunta con litio o valproato .
- Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I, en terapia adjunta con litio o valproato.

ACCION FARMACOLOGICA

Propiedades farmacodinámicas:
La quetiapina es un antipsicótico atípico que interactúa con una gran variedad de receptores de neurotransmisores. La quetiapina muestra afinidad por los receptores cerebrales de serotonina ($5HT_2$) y por los receptores cerebrales de dopamina (D_1 y D_2). Muestra mayor afinidad para los receptores serotoninérgicos $5HT_2$ en el cerebro, que para los receptores de dopamina (D_1 y D_2) cerebrales.
También muestra una gran afinidad por los receptores histaminérgicos y adrenérgicos α_1, con una menor afinidad por los receptores adrenérgicos α_2, y ninguna afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos o los receptores benzodiacepínicos.
Efectos farmacodinámicos:
La quetiapina es activa en las pruebas de actividad antipsicótica, por ejemplo, la prueba de evitación condicionada. Los resultados de estudios animales que permiten pronosticar la aparición de síntomas extrapiramidales, revelaron que la quetiapina solamente produce una ligera catalepsia cuando se administran dosis eficaces de dopamina para bloquear los receptores D_2; la quetiapina produce reducción selectiva en la despolarización de las neuronas mesolímbicas dopaminérgicas A10, versus las neuronas nigroestriadas A9 que involucran la función motora y que la quetiapina muestra una mínima capacidad distónica en monos sensibilizados con neurolépticos.
Los resultados de tres estudios clínicos controlados de pacientes tratados con placebo, incluyendo un estudio de pacientes tratados con dosis de quetiapina entre 75 mg y 750 mg/día, no identificaron ninguna diferencia entre los pacientes de los dos grupos en cuanto a la incidencia del síndrome extrapiramidal o al consumo simultáneo de anticolinérgicos.
Quetiapina no produce aumentos sostenidos de prolactina. Al finalizar un estudio clínico en el que se administraron dosis fijas múltiples, no se detectaron diferencias en los niveles de prolactina entre los pacientes tratados con Quetiapina, y el rango de dosis recomendado, y los pacientes tratados con placebo.

PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

La quetiapina presenta una buena absorción y un amplio metabolismo después de la administración oral. Los principales metabolitos en el plasma humano no tienen una actividad farmacológica importante. Según estudios publicados la administración con alimentos no afecta considerablemente la biodisponibilidad de la quetiapina.
La vida media de eliminación de la quetiapina es de aproximadamente 7 horas. La quetiapina se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 83 %.
La farmacocinética es lineal y no difiere entre hombres y mujeres. El clearance plasmático medio de quetiapina en personas de edad avanzada es aproximadamente un 30 % a 50 % menor que la registrada en adultos de 18 a 65 años. El clearance plasmático medio de la quetiapina disminuyó en aproximadamente un 25 % en sujetos con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina inferior a 30 ml/minuto/1,73 m²) y en sujetos con insuficiencia hepática (cirrosis alcohólica estable), pero los valores individuales de clearance se encuentran dentro del rango correspondiente a sujetos normales.
La quetiapina se metaboliza ampliamente, ya que después de la administración de quetiapina marcada radiactivamente, el compuesto original representa menos del 5 % de las sustancias relacionadas con el medicamento detectadas en la orina y las heces. Alrededor del 73 % de la radiactividad se excreta en la orina y el 21 % en las heces.
Las investigaciones in vitro, según estudios publicados establecieron que la CYP3A4 es la principal enzima del citocromo P450 que interviene en el metabolismo de la quetiapina. N-desalquilquetiapina es un metabolito primariamente formado y eliminado vía CYP3A4.
Se determinó que la quetiapina y varios de sus metabolitos son inhibidores débiles de las actividades de las enzimas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 del citocromo P450 humano in vitro, pero únicamente con concentraciones aproximadas entre 5 a 50 veces superiores que aquellas observadas al rango de dosis de 300 a 800 mg/día en humanos. En base a estos resultados in vitro, es poco probable que la administración simultánea de quetiapina con otros medicamentos produzca una inhibición clínicamente significativa del metabolismo del otro medicamento por las enzimas del citocromo P450.
Información sobre la seguridad preclínica:
Estudios de toxicidad aguda: la quetiapina tiene una baja toxicidad aguda. Según estudios publicados los hallazgos en ratones y ratas después de la administración oral (500 mg/kg) o intraperitoneal (100 mg/kg) fueron característicos de un medicamento neuroléptico eficaz y abarcaron disminución de la actividad motora, ptosis, pérdida del reflejo postural, presencia de líquido alrededor de la boca y convulsiones.

POSOLOGIA - MODO DE ADMINISTRACION

Quetiapina debe administrarse dos veces al día con o sin alimentos.
Adultos:
Esquizofrenia: La dosis diaria total durante los primeros cuatro días de tratamiento es de 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4).
A partir del día 4, la dosis debe ser graduada a la dosis eficaz de 300 a 450 mg/día. Sin embargo, puede ajustarse en función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente, entre 150 y 750 mg al día.
La efectividad de quetiapina en el uso a largo plazo, más allá de seis semanas, no ha sido sistemáticamente evaluada en ensayos controlados. Por lo que el médico tratante, en el caso que considere prolongar el periodo de tratamiento deberá evaluar cada paciente en particular.
Tratamiento de episodios maníacos asociados con trastorno bipolar: Debe administrarse dos veces al día. Como monoterapia o terapia adjunta a estabilizadores del ánimo, la dosis total diaria para los primeros cuatro días de terapia es 100 mg (día 1), 200 mg (día 2), 300 mg (día 3) y 400 mg (día 4). Otros ajustes de dosificación hasta 800 mg (día 6) deben realizarse en incrementos de no más de 200 mg al día. La dosis puede ajustarse dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente, dentro del rango de 200 a 800 mg al día. La dosis eficaz está en el rango de 400 a 800 mg /día.
La eficacia de quetiapina en manía bipolar aguda fue establecida en dos estudios de 12 semanas con monoterapia y un estudio de 3 semanas con terapia adjunta en pacientes con trastorno bipolar I, inicialmente hospitalizados por manía aguda durante 7 días como máximo.
La efectividad de quetiapina no se evaluó sistemáticamente en estudios clínicos más allá de 12 semanas.
Tratamiento de episodios depresivos en trastorno bipolar: Debe administrarse una vez al día a la hora de acostarse. La dosis diaria total para los primeros cuatro días de terapia es de 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg.
En los ensayos clínicos, no se observo beneficio adicional en el grupo administrado con 600 mg comparado con el grupo de 300 mg. En pacientes individuales, en el caso de intolerancia los ensayos clínicos indicaron que puede considerarse la reducción de dosis a un mínimo de 200 mg.
La eficacia de quetiapina se demostró en dos estudios clínicos, de 8 semanas de duración doble ciego controlado con placebo, randomizados que incluyeron pacientes con trastorno bipolar I ó II. La efectividad no se evaluó en forma sistemática más allá de 8 semanas.
Tratamiento de mantenimiento en trastorno bipolar: No hay evidencia que responda cuanto tiempo el paciente tratado con quetiapina debe permanecer con el mismo. Está recomendado continuar con la terapia en aquellos pacientes que tuvieron buena respuesta, con la menor dosis efectiva para mantener la remisión, evaluando periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento.
La eficacia como tratamiento de mantenimiento como terapia adjunta con litio o valproato fue establecida en dos estudios doble ciego controlado con placebo, randomizados, en pacientes con trastorno bipolar I. El médico evaluará la relación riesgo beneficio para prolongar el período de tratamiento.
Pacientes de edad avanzada: Al igual que otros antipsicóticos, debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada, comenzar con 25 mg/día. Se debe aumentar diariamente, en incrementos de 25 a 50 mg/día.
Niños y adolescentes: No se han evaluado la seguridad y la eficacia de quetiapina en menores de 18 años.
Compromiso renal y hepático: El clearance oral de Quetiapina se reduce aproximadamente un 25% en los pacientes con compromiso renal o hepático. Quetiapina es metabolizada extensamente a nivel hepático, por lo cual debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática conocida.
Los pacientes con compromiso renal o hepático deben comenzar el tratamiento con Quetiapina 25 mg/día. La dosis se debe aumentar diariamente, en incrementos de 25 a 50 mg, hasta alcanzar la dosis efectiva.

CONTRAINDICACIONES

Quetapina está contraindicada en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes de la fórmula.

PRECAUCIONES

Generales: *Enfermedades concomitantes:* Quetiapina debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o enfermedades vasculares cerebrales conocidas u otros estados que predisponen a la hipotensión. QUETIAPINA puede causar hipotensión ortostática, sobre todo en pacientes de edad avanzada durante el periodo inicial de ajuste de la dosis.
Crisis convulsivas: En los estudios clínicos han ocurrido convulsiones en 0,5% de los pacientes tratados con quetiapina comparado con 0,2% de aquellos que recibieron placebo y 0,7% de los que recibieron drogas activas de control. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes de crisis convulsivas o en aquellos pacientes con condiciones que potencialmente disminuyan el umbral convulsivo por ej.: demencia tipo Alzheimer.
Priapismo: Se han reportado con el uso de fármacos con efectos bloqueantes alfa-adrenérgicos, casos de priapismo, es posible que quetiapina comparta esta capacidad.
Regulación de la temperatura corporal: Si bien no se ha reportado con quetiapina la perturbación de la capacidad del organismo para reducir la temperatura corporal central ha sido atribuida a los agentes antipsicóticos. Se aconseja precaución al prescribir quetiapina a pacientes que experimentarán condiciones que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, ej.: exposición a calor extremo, ejercicios extenuantes, estar expuesto a deshidratación o recibir concomitantemente medicamentos con actividad anticolinérgica.
Disfagia: Se han asociado alteraciones de la motilidad esofágica y aspiración con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía aspirativa es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada, en particular, los que padecen demencia tipo Alzheimer avanzada. Quetiapina y otros antipsicóticos deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía aspirativa.
Suicidio: La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a algunas enfermedades psiquiátricas. Una estrecha supervisión de los pacientes de alto riesgo debe acompañar al tratamiento farmacológico.
Hipotiroidismo: Los ensayos clínicos con quetiapina demostraron una disminución relacionada con la dosis de la tiroxina total y libre (T4) de un 20 % aproximadamente en el rango de dosis terapéutica más alto y fue máxima en las primeras dos o cuatro semanas de tratamiento y se mantuvo sin adaptación o progresión durante el tratamiento crónico ulterior. En general, estos cambios no tuvieron significación clínica. En la mayoría de los pacientes la TSH se mantuvo sin cambios y las concentraciones de TBG se mantuvieron sin cambios. En casi todos los casos, la interrupción del tratamiento con quetiapina se asoció con una reversión de los efectos sobre la T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento.
Efectos en la habilidad para conducir u operar maquinaria: En vista de sus efectos fundamentales sobre el sistema nervioso central, Quetiapina puede interferir con las actividades que exigen un estado de alerta. Por lo tanto, debe recomendarse a los pacientes que eviten conducir y operar máquinas hasta que se determine su sensibilidad individual al medicamento.
Estudios de carcinogénesis: En el estudio realizado en ratas (dosis de 0, 20, 75 y 250 mg/kg/día), la incidencia de adenocarcinomas mamarios aumentó con todas las dosis en ratas hembras, a raíz de la hiperprolactinemia prolongada.
En ratas (250 mg/kg/día) y ratones (250 y 750 mg/kg/día) machos se produjo un aumento de la incidencia de adenomas benignos de las células foliculares tiroideas, compatible con los mecanismos conocidos específicos de los roedores, que resultan de la intensificación del clearance de tiroxina.
Estudios sobre la reproducción: Según estudios publicados, si bien en ratas se observaron efectos relacionados con los niveles elevados de prolactina (reducción marginal de la fertilidad de los machos y seudogestación, prolongación de los períodos de diestro, aumento del intervalo antes del coito y reducción de la tasa de gestación), éstos no se aplican directamente a los seres humanos debido a las diferencias existentes entre las especies en cuanto al control hormonal de la reproducción. La quetiapina no ejerce efectos teratogénicos.
Estudios de mutagénesis: Según estudios publicados, los estudios sobre toxicidad genética realizados con la quetiapina demuestran que no es un medicamento mutagénico ni clastogénico.
Embarazo: El potencial teratogénico de la quetiapina se estudio en ratas y en conejos, administrados durante el periodo de organogénesis. No se detectó ninguna evidencia de efecto teratogénico en las ratas con dosis de 25 a 200 mg/kg ó 3,4 a 2,4, veces la dosis humana máxima en base mg/m² o en conejos con 25 a 100 mg/kg ó 0,6 a 2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m². Sin embargo, hubo evidencia de toxicidad embrio-fetal. Se detectaron retrasos en la osificación esquelética de los fetos de ratas con dosis de 50 y 200 mg/kg (0,6 y 2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m²) y en conejos con 50 y 100 mg/kg (1,2 y 2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m²). El peso corporal fetal se redujo en los fetos de ratas con 200 mg/kg y en los fetos de conejos con 100 mg/kg (2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m² para ambas especies). Hubo un aumento de la incidencia de una anomalía menor de partes blandas (pliegue carpiano/ tarsal) en los fetos de conejos con una dosis de 100 mg/kg (2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m²). Se observó evidencia de toxicidad materna (es decir, disminuciones en el aumento de peso corporal y/o muerto) con la dosis alta en el estudio de las ratas y con todas las dosis en el estudio de conejos. En un estudio reproductivo peri/postnatal llevado a cabo en ratas, no se observaron efectos relacionados con el fármaco con dosis de 1,10, y 20 mg/kg ó 0,01, 0,12 y 0,24 veces de la dosis humana máxima en base mg/m². Sin embargo, en un estudio peri/postnatal preliminar, hubo aumentos en la muerte fetal y de crías, y disminuciones en el peso medio de la crías con 150 mg/kg, ó 3,0 veces de dosis humana máxima en base mg/m².
No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas por lo que quetiapina no deberá utilizarse durante el embarazo .
El médico evaluará en caso necesario, si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.
Trabajo de Parto y Parto: Se desconoce el efecto de quetiapina en el trabajo de parto y parto en seres humanos.
Lactancia: La quetiapina se excretó en la leche de los animales tratados durante la lactancia. Se desconoce si la misma se excreta en la leche humana. En caso que el médico considere necesario el uso del fármaco, suspenderá la lactancia.
Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 18 años.
Uso geriátrico: En general no hubo evidencia de diferencia en la tolerancia de quetiapina en las personas de edad avanzada en comparación con adultos jóvenes. De todos modos, la presencia de factores que pudieran disminuir la depuración farmacocinética, aumentar la respuesta farmacodinámica , causar menor tolerancia o hipotensión ortostática, en las personas de edad avanzada deberá considerarse comenzar con dosis bajas, ajustar lentamente si fuera necesario y cuidadoso control. La depuración plasmática media de quetiapina disminuyo en un 30 a 50% en los pacientes de edad avanzada al compararlos con adultos jóvenes.

ADVERTENCIAS

Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia: Los pacientes añosos con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos mostraron un aumento del riesgo de muerte comparado con placebo. El análisis de esos pacientes en 17 estudios controlados con placebo (de 10 semanas de duración) reveló un riesgo de muerte en los pacientes tratados con drogas de 1,6 a 1,7 veces que lo observado en pacientes tratados con placebo. En el curso de un estudio controlado de 10 semanas, la frecuencia de muertes en pacientes tratados con droga estuvo alrededor de 4,5 %, en comparación con una frecuencia de alrededor del 2,6 % en pacientes tratados con placebo.
Si bien las causas de muerte variaron, la mayoría fueron de origen cardiovascular (ej.: insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosas (ej.: neumonía).
Quetiapina no está indicado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionado con demencia.
Síndrome neuroléptico maligno:
El tratamiento con antipsicóticos, incluyendo Quetiapina ha sido asociado a un complejo de síntomas potencialmente fatales, a veces referido como Síndrome Neuroléptico Maligno. Raramente se han reportado casos de Síndrome Neuroléptico Maligno asociado al uso de Quetiapina. Las manifestaciones clínicas del Síndrome Neuroléptico Maligno son: hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencias de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Además puede presentarse elevación de la creatinfosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis) y falla renal aguda.
La evaluación diagnostica de los pacientes con este síndrome es complicada. Es importante excluir casos en los que la presentación clínica incluye ambas enfermedades serias (por ejemplo, neumonía, infección sistemática, etc.) y signos o síntomas extrapiramidales no tratados o tratados inadecuadamente. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, paro cardíaco, fiebre medicamentosa o patología del sistema nervioso central primaria.
El tratamiento del Síndrome Neuroléptico Maligno debe incluir:
1) discontinuación inmediata de drogas antipsicóticas u otras drogas no esenciales para el tratamiento.
2) tratamiento intensivo de los síntomas y monitoreo medico.
3) tratamiento de problemas serios concomitantes. No existe acuerdo sobre un tratamiento farmacológico para el Síndrome Neuroléptico Maligno.
En caso de necesitar drogas antipsicóticas luego de la recuperación de Síndrome Neuroléptico Maligno, la introducción potencial del medicamento debe ser cuidadosamente considerada. El paciente debe ser cuidadosamente monitoreado ya que se han reportado casos de recurrencia de dicho síndrome.
Disquinesia tardía: Los pacientes tratados con medicamentos antipsicóticos pueden presentar un síndrome con movimientos potencialmente irreversible, involuntarios, discinéticos.
A pesar de que la prevalencia del síndrome parece ser mayor en pacientes ancianos, especialmente mujeres ancianas, es imposible realizar una estimación de la prevalencia del síndrome al inicio del tratamiento con medicamentos antipsicóticos.
No se conoce las diferencias en el potencial de causar disquinesia tardía de los distintos medicamentos antipsicóticos.
El riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que ésta se vuelva irreversible, se cree aumenta con la duración del tratamiento y el incremento del total de la dosis de droga antipsicótica acumulada. Sin embargo, el síndrome se puede desarrollar, aunque menos comúnmente, luego de tratamientos relativamente cortos con dosis bajas.
No se conoce un tratamiento establecido para los casos de disquinesia tardía, sin embargo el síndrome puede remitir, parcial o completamente, con la discontinuación del tratamiento. Los tratamientos antipsicóticos en si mismos, pueden suprimir total o parcialmente los signos y síntomas del síndrome y por ello enmascarar el proceso subyacente. El efecto que la supresión sintomática tiene sobre el curso de tratamientos prolongados es desconocido. Teniendo en cuenta estas consideraciones, Quetiapina debe ser prescripto de manera tal de minimizar la ocurrencia de disquinesia tardía.
El tratamiento antipsicótico crónico debe reservarse a los pacientes que parecen sufrir de enfermedades crónicas que: 1) no responden a drogas antipsicóticas, 2) que no presentan adecuada respuesta ante tratamientos alternativos igualmente efectivos y potencialmente menos perjudiciales.
En aquellos pacientes que reciban tratamiento crónico se debe utilizar la mínima dosis y el tratamiento de menor duración que produzca una respuesta satisfactoria. La necesidad de continuación del tratamiento debe ser reevaluada periódicamente.
Ante la aparición de signos y síntomas de disquinesia tardía, se debe considerar la interrupción del tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar el tratamiento con Quetiapina a pesar de la presencia de dichos síntomas.
Hiperglucemia y Diabetes Mellitus: Se han reportado casos de hiperglucemia, en algunos casos severa y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo Quetiapina. La asociación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anormalidades de la glucosa es complicada debido a la mayor probabilidad de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y el aumento en la incidencia de la diabetes mellitus en la población. Debido a esto, la relación entre la terapia con antipsicóticos atípicos y la diabetes mellitus no se conoce. Sin embargo, estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de eventos adversos relacionados con hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. No se encuentran disponibles estimaciones precisas del riesgo de padecer eventos adversos relacionados con hiperglucemia en estos pacientes.
Los pacientes con diagnóstico establecido de diabetes mellitus al iniciar el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados regularmente para seguir un control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, historia familiar de diabetes) que estén iniciando el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizar controles de glucosa al inicio del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Todo paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser monitoreado ante síntomas de hiperglucemia tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que presenten síntomas de hiperglucemia deben realizarse pruebas de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia desapareció tras la discontinuación del tratamiento con antipsicóticos. Sin embargo algunos pacientes requieren continuar el tratamiento con drogas antidiabéticas aun luego de la interrupción del tratamiento con drogas antipsicóticas.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos más frecuentes reportados con el uso de quetiapina son: somnolencia, mareos, sequedad bucal, astenia, constipación, taquicardia, hipotensión ortostática y dispepsia.
Las incidencias de la reacciones adversas asociadas al tratamiento con quetiapina se tabulan a continuación en el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), Grupo de Trabajo III,1995:
Las frecuencias de los eventos adversos se clasifican de acuerdo a lo siguiente: Muy raro (>1/10), común (>1/100, <1/10), poco frecuente (>1/1000, <1/100), raro (>1/10.000, <1/1000) y muy raro (<1/10.000).
Sangre y sistema linfático: *Común:* Leucopenia. *Poco frecuente:* Eosinofilia.
Sistema inmune: *Poco frecuente:* Hipersensibilidad. *Muy raro:* Reacción anafiláctica.
Metabólicos y nutricionales: *Muy raro:* Diabetes mellitus (1, 6,14).
Sistema endócrino: *Común:* Hiperprolactinemia.
Sistema nervioso central: *Muy común:* Mareo (1, 5), somnolencia (2). *Común:* Síncope (1, 5), síntomas extrapiramidales (1, 13), disartria. *Poco frecuente:* Convulsiones (1), síndrome de piernas inquietas, disquinesia tardía.
Sistema cardiovascular: *Común:* Taquicardia (1, 5).
Trastornos oculares: *Común:* Visión borrosa.
Aparato cardiovascular: *Común:* Hipotensión ortostática.
Sistema respiratorio: *Común:* Rinitis.
Sistema gastrointestinal: *Muy común:* Boca seca. *Común:* Constipación, dispepsia. *Poco frecuente:* Disfagia (12), ictericia.
Sistema urogenital y reproductor: *Raro:* Priapismo, galactorrea.
Psiquiátricos: *Común:* Pesadillas y sueños anormales.
Generales: *Muy común:* Síntomas de abstinencia (1, 9). *Común:* Astenia leve, edema periférico. *Raro:* Síndrome neuroléptico maligno. (1)
Investigaciones: *Muy común:* Elevaciones de los niveles de triglicéridos en suero (10), elevaciones en el colesterol total. (11). *Común:* aumento de peso (3), elevaciones de las transaminasas séricas (4), disminución de recuento de neutrófilos (7), hiperglucemia (8, 14). *Poco frecuente:* elevaciones de los niveles de gamma glutamiltranspeptidasa (4).

(1) Ver advertencias y precauciones.
(2) Se puede producir somnolencia generalmente durante las primeras dos semanas de tratamiento y generalmente disminuye durante el tratamiento.
(3) Se produce predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento.
(4) Se observaron elevaciones asintomáticas de transaminasas séricas o de niveles de gamma glutamiltranspeptidasa en algunos pacientes tratados con quetiapina.
(5) Al igual que otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa 1 adrenérgica, quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, asociado a mareo, taquicardia y en algunos pacientes sincope, especialmente al inicio del tratamiento.
(6) Muy raramente se han comunicado casos de exacerbación de diabetes pre-existente.
(7) En todos los ensayos clínicos se reportó por lo menos un evento de alteración de los neutrófilos.
(8) Glucosa en sangre en ayunas ≥ 126 mg/dl o glucosa en sangre no en ayunas ≥ 200 mg/dl por lo menos en una ocasión.
(9) Se han observado los siguientes síntomas de abstinencia en forma más frecuente en ensayos clínicos controlados con placebo, que evaluaron síntomas de discontinuación de monoterapia controlados con placebo, con síntomas como: insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómito, mareo e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones disminuyó significativamente tras una semana luego de la discontinuación.
(10) Triglicéridos ≥200 mg/dl en por lo menos una ocasión.
(11) Colesterol ≥240 mg/dl en por lo menos una ocasión.
(12) Se observó un aumento en el índice de disfagia con quetiapina versus en los ensayos clínicos en depresión bipolar.
(13) Véase texto a continuación.
(14) El cálculo de frecuencia para estos RAMs ha sido tomado a partir de los datos de comercialización solamente.

En ensayos clínicos controlados con placebo, de corta duración, en depresión bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue de 8,9% para quetiapina comparado con 3,8% para el placebo, aunque la incidencia de los eventos adversos individuales fue generalmente baja y no excedió el 4% en ninguno de los grupos de tratamiento. En ensayos clínicos controlados con placebo, de corta duración, en esquizofrenia y trastorno bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue similar a la del placebo (esquizofrenia: 7,8% para quetiapina y 8,0% para placebo; trastorno bipolar 11,2% para quetiapina y 11,4% para placebo).
Casos de prolongación de QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicable, paro cardíaco, Torsades de pointes han sido informados como poco frecuentes con el uso de neurolépticos y se consideran efectos de clase (ver advertencias y precauciones).
El tratamiento con quetiapina se asoció con disminuciones pequeñas relacionadas con la dosis en niveles de hormona tiroidea, particularmente T4 total y T4 libre. La reducción en T4 total y libre fue máxima dentro de las primeras dos a cuatro semanas del tratamiento con quetiapina, sin más reducción durante el tratamiento a largo plazo. En casi todos los casos, la suspensión del tratamiento con quetiapina se asoció con una reversión de los efectos en el T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento. Pequeñas reducciones en T3 total y T3 reverso fueron observadas solamente a dosis elevadas. Los niveles de TBG no cambiaron y en general, no se observaron incrementos de TSH, sin indicación que quetiapina provoca hipertiroidismo clínicamente relevante.
Se han informado exacerbación de diabetes pre-existente en casos muy poco frecuentes durante el tratamiento con quetiapina.
Al igual que con otros antipsicóticos, quetiapina puede asociarse con aumento de peso, predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento.
Se han informado reacciones agudas por abstinencia (ver advertencias y precauciones).
Signos vitales y estudios de laboratorio:
Cambio en los signos vitales: Quetiapina se encuentra asociado a hipotensión ortostática.
Aumento de peso:
En pacientes con esquizofrenia, la proporción de pacientes con un aumento de peso mayor al 7 % del peso corporal fue significativamente mayor al de pacientes tratados con Quetiapina (23 %) en comparación con pacientes tratados con placebo (6 %). Los ensayos como monoterapia de la proporción de pacientes con aumento tomando el mismo criterio fue 21 % comparado con 7 %, para los pacientes tratados con terapia asociada en los casos de manía, la proporción fue de 13 % y 4 %, para pacientes tratados con Quetiapina y placebo respectivamente.
Cambios en análisis de laboratorio: Se observaron aumentos asintomático de GPT y de ambos colesteroles y triglicéridos.
Cambios en el electrocardiograma: Se observó un leve aumento de la incidencia de taquicardia en pacientes tratados con Quetiapina respecto a aquellos tratados con placebo. La mayor incidencia de la taquicardia puede deberse a la aparición de hipotensión ortostática.
Efectos adversos observados durante la evaluación pre-marketing de Quetiapina: Las categorías de los efectos adversos enlistados son: *eventos adversos frecuentes* son aquellos que aparecen en mas de 1/100 pacientes (aquellos no mencionados en estudios placebo controlados); *infrecuentes:* de 1/100 a 1/1000 pacientes; *eventos raros:* menor al 1/1000 pacientes.
Sistema nervioso: *Frecuentes:* hipertonía, disartria. *Infrecuentes:* sueños anormales, disquinesia, pensamiento anormal, disquinesia tardía, vértigo, movimientos involuntarios, confusión, amnesia, psicosis, alucinaciones, hiperquinesia, aumento de la libido, retención urinaria, incoordinación, reacción paranoide, marcha anormal, mioclonos, delirios, reacción maniaca, apatía, ataxia, despersonalización, estupor, bruxismo, reacción catatónica, hemiplejia. *Raros:* afasia, síndrome bucolingual, coreoatetosis, labilidad emocional, euforia, disminución de la libido, neuralgia, tartamudeo, hematoma subdural.
Generales: *Frecuentes:* síndrome febril. *Infrecuentes:* dolor de cuellos dolor pélvico, tendencia suicida, malestar, reacción de fotosensibilidad, escalofríos, edema facial, moniliasis. *Raros:* agrandamiento abdominal.
Sistema digestivo: *Frecuentes:* anorexia. *Infrecuentes:* incremento de la salivación, incremento del apetito, aumento de la gama glutamil transpeptidasa, gingivitis, disfagia, flatulencia, gastroenteritis, gastritis, hemorroides, estomatitis, sed, carie dental, incontinencia fecal, reflujo gastroesofágico, hemorragia de encías, ulceración de lengua, hemorragia rectal, edema lingual. *Raros:* glositis, hematemesis, obstrucción intestinal, pancreatitis.
Sistema cardiovascular: *Frecuentes:* palpitaciones. *Infrecuentes:* vasodilatación, prolongación de intervalo QT, migraña, bradicardia, isquemia cerebral, pulso irregular, anormalidad de la onda T, bloqueo de rama, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, inversión de la onda T. *Raros:* angina de pecho, fibrilación atrial, bloqueo AV de primer grado, falla cardiaca congestiva, elevación del segmento ST, tromboflebitis, aplanamiento de onda T, anormalidad de segmento ST, aumento de la duración de QRS.
Sistema respiratorio: *Frecuentes:* faringitis, rinitis, aumento de tos, disnea. *Infrecuentes:* neumonía, epistaxis, asma. *Raros:* hipo, hiperventilación.
Metabólicos y nutricionales: *Frecuente:* edema periférico. *Infrecuentes:* pérdida de peso, aumento de la fosfatasa alcalina, hiperlipemia, intolerancia al alcohol, deshidratación, hiperglucemia, aumento de la creatinina, hipoglucemia. *Raros:* glucosuria, gota, edema en las manos, hipokalemia, intoxicación hídrica.
Piel y apéndices: *Frecuentes:* sudoración. *Infrecuentes:* prurito, acné, eccema, dermatitis de contacto, rash maculopapular, seborrea, ulceración de la piel. *Raros:* dermatitis exfoliativa, psoriasis, decoloración de la piel.
Sistema urogenital: *Infrecuentes:* dismenorrea, vaginitis, incontinencia urinaria, metrorragia, impotencia, disuria, moniliasis vaginal, eyaculación anormal, cistitis, mayor frecuencia urinaria, amenorrea, galactorrea, leucorrea, hemorragia vaginal, vulvovaginitis, orquitis; *Raros:* ginecomastia, nocturia, poliuria, falla renal aguda.
Sentidos especiales: *Infrecuentes:* conjuntivitis, visión anormal, sequedad ocular, tinitus, alteración del gusto, blefaritis, dolor ocular. *Raros:* acomodación anormal, sordera, glaucoma,
Sistema músculo esquelético: *Infrecuentes:* fractura patológica, miastenia, contracciones, artralgia, artritis, calambres en las piernas, dolor óseo.
Sistema hemático y linfático: *Frecuentes:* leucopenia, infrecuentes: leucocitosis, anemia, equimosis, eosinófilia, anemia hipocrómica, linfoadenopatia, cianosis. Raras: hemólisis, trombocitopenia.
Sistema endocrino: *Infrecuentes:* hipotiroidismo, diabetes mellitus. *Raras:* hipertiroidismo.
Experiencia post-marketing: Los eventos adversos reportados que fueron temporalmente relacionados con el uso de quetiapina son: leucopenia/neutropenia, En caso de presentarse leucopenia se debe considerar la posibilidad de discontinuar el tratamiento. Los posibles factores de riesgo para leucopenia y neutropenia incluyen preexistencia de recuento disminuido de leucocitos y el uso de drogas inductoras de leucopenia y neutropenia.
Otros eventos adversos que fueron temporalmente relacionados con el uso de quetiapina, pero no de manera necesaria en forma casual, incluyeron: agranulocitosis, anafilaxia, hiponatremia, rabdomiolisis, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y Síndrome de Steven Jhonson.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

En vista de los efectos básicos de Quetiapina sobre el sistema nervioso central, debe tenerse precaución al utilizar con otros medicamentos de acción central y con alcohol, dado que pueden potenciar el efecto depresor central.
Dada su potencial para inducir hipotensión puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.
Quetiapina puede antagonizar los efectos de levodopa y de agonistas dopaminérgicos.
Fenitoína: La administración conjunta de quetiapina (250 mg tres veces /día) y fenitoína (100 mg tres veces /día) aumentó 5 veces el clearance oral medio de la quetiapina. Esto puede requerir aumento de la dosis de quetiapina, para el control de los síntomas en dichos pacientes o en pacientes medicados con otros inductores enzimáticos (ej: carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, glucocorticoides).
Valproato: La coadministración quetiapina (300 mg/día) y valproato (1000 mg/día) aumentó la concentración plasmática máxima media de quetiapina en estado de equilibrio en un 17 % sin afectar el grado de absorción o clearance oral medio.
Tioridazina: La tioridazina (200 mg dos veces al día) aumentó el clearance oral de la quetiapina (300 mg dos veces al día) en un 65 %.
Cimetidina: La administración de múltiples dosis diarias de cimetidina (400 mg tres veces al día durante cuatro días) produjo una disminución del 20 % en el clearance oral medio de la quetiapina (150 mg tres veces al día). No se requiere ajuste de la dosis para quetiapina en este caso.
Inhibidores del cit. P450 3A:
La coadministración de ketoconazol (200 mg una vez por día durante cuatro días), un inhibidor potente del citocromo P450 3A, redujo el clearance oral de la quetiapina en un 84 %, produciendo un aumento del 335 % en la concentración plasmática máxima de la quetiapina. Se indica precaución cuando se administra quetiapina con ketoconazol y otros inhibidores del cit. P450 3A (por ej: itraconazol, fluconazol, eritromicina e inhibidores de las proteasas).
Fluoxetina, Imipramina, Haloperidol y Risperidona: La coadministración de fluoxetina (60 mg una vez al día), imipramina (75 mg dos veces por día), haloperidol (7,5 mg dos veces por día) o risperidona (3 mg dos veces al días) con quetiapina (300 mg dos veces al día) no alteró la farmacocinética de la quetiapina en el estado de equilibrio.
Efecto de la quetiapina sobre otros fármacos:
Lorazepam: El clearance oral medio de lorazepam (2 mg, dosis única) se redujo en un 20 % en presencia de quetiapina administrada en una dosis de 250 mg tres veces al día.
Divalproato: La concentración máxima media y el grado de absorción del ácido valproico total y libre en estado de equilibrio disminuyeron en un 10 a 12 % cuando se administró divalproato (500 mg dos veces al día) con quetiapina (150 mg dos veces al día). El clearance oral medio del ácido valproico total (administrado como divalproato 500 mg dos veces al día) aumento un 11 % en presencia de la quetiapina (150 mg dos veces al día). Los cambios no fueron significativos.
Litio: La administración concomitante de la quetiapina (250 mg tres veces al día) con litio no tuvo efecto en ninguno de los parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio del litio.
Antipirina: La administración de múltiples dosis diarias de hasta 750 mg/día (en esquema de tres veces al día) de quetiapina a pacientes con trastornos psicóticos seleccionados, no tuvo efecto clínicamente relevante en el clearance de antipirina o recuperación urinaria de los metabolitos de la antipirina. Estos resultados indican que la quetiapina no conduce de manera significativa a las enzimas hepáticas responsables del metabolismo mediado por el citocromo P450 de la antipirina.

SOBREDOSIS

En general, los signos y síntomas comunicados correspondieron a una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del medicamento, es decir, somnolencia, sedación, taquicardia e hipotensión.
No existe un antídoto específico de Quetiapina. En casos de intoxicación severa, debe considerarse la posibilidad de que otros medicamentos estén implicados, por lo que se recomienda la aplicación de procedimientos médicos intensivos como establecer y mantener vías respiratorias permeables, garantizar una oxigenación y ventilación adecuadas, monitorización y apoyo del aparato cardio-vascular.
Debe continuarse una supervisión médica estrecha hasta que el paciente se recupere.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 y 4658-7777

PRESENTACION

Envases conteniendo 20, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos; los dos últimos para uso hospitalario.

CONSERVACION

A temperatura ambiente menor a los 30 °C, al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.

Psicotrópico Lista IV

Directora Técnica: Nancy Ruiz - Farmacéutica.

Elaborado por:

Vannier
Laboratorio VANNIER S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales

Planta Industrial y Administración:
Benito Quinquela Martín 2228 (C1296ADT)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tels.: (011) 4303-4365/4366/4114

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 56.160
Rev. 12/11
IPPR16311

mar_12

visualpoint.com.ar