

**QUETIAPINA 200 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

PRINCIPIO ACTIVO

Quetiapina Fumarato

INDICACIONES

Esquizofrenia

Trastorno bipolar incluyendo:

- Episodios maniacos asociados con trastorno bipolar.
- Episodios depresivos graves en trastorno bipolar.

Prevenir la recurrencia del trastorno bipolar en pacientes cuyo episodio maniaco, mixto o depresivo) haya respondido al tratamiento con quetiapina.

DOSIFICACIÓN

Adultos

Tratamiento de la esquizofrenia:

Quetiapina debe administrarse dos veces al día, con o sin alimentos. La dosis diaria total durante los primeros 4 días de tratamiento es de 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). Del Día 4 en adelante, la dosis debe ajustarse hasta alcanzar la dosis eficaz normal de 300 a 450 mg al día. En función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente, la dosis puede ajustarse entre 150 y 750 mg al día.

Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar:

Quetiapina debe administrarse dos veces al día, con o sin alimentos. La dosis diaria total durante los primeros 4 días de tratamiento es de 100 mg (Día 1), 200 mg (Día 2), 300 mg (Día 3) y 400 mg (Día 4). La dosis puede ajustarse hasta un máximo de 800 mg al día para el Día 6, mediante incrementos de hasta 200 mg al día. La dosis puede ajustarse entre 200 y 800 mg al día en función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente. La dosis eficaz usual se ubica entre 400 y 800 mg al día.

Tratamiento de episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar:

Quetiapina debe administrarse una vez al día antes de dormir, con o sin alimentos. La dosis debe ajustarse de la siguiente manera: 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300

mg (Día 4). La dosis de Quetiapina puede ajustarse a 400 mg el Día 5 e incrementarse hasta 600 mg para el Día 8.

El efecto antidepresivo de la Quetiapina se demostró con dosis de 300 y 600 mg; sin embargo, no se observó ningún beneficio adicional en el grupo tratado con 600 mg (véanse la sección “Reacciones adversas”).

Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I:

Los pacientes que han respondido a una terapia combinada de Quetiapina con un estabilizador del ánimo (litio o valproato) durante el tratamiento agudo del desorden bipolar deben continuar con tratamiento de Quetiapina a la misma dosis. La dosis de Quetiapina puede ser reajustada dentro del rango de dosis eficaz de 400 a 800 mg al día en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente. Los pacientes que han respondido a Quetiapina durante el tratamiento agudo del desorden bipolar deben continuar con tratamiento de Quetiapina a la misma dosis. La dosis de Quetiapina puede ser reajustada dentro del rango de dosis eficaz de 300 a 800 mg al día en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Pacientes de edad avanzada

Al igual que otros antipsicóticos, Quetiapina debe usarse con precaución en personas de edad avanzada, en particular durante el periodo inicial de ajuste de la dosis. Puede ser necesario reducir la velocidad de ajuste de la dosis, y la dosis terapéutica diaria debe ser más baja que la utilizada en los pacientes más jóvenes. La depuración plasmática media de quetiapina disminuyó entre un 30 y 50% en pacientes de edad avanzada con respecto a pacientes jóvenes.

Niños y Adolescentes

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Quetiapina en niños menores de 18 años de edad (Ver advertencias y precauciones).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática

La quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado, por lo que debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática comprobada, en particular durante el período inicial de ajuste de la dosis.

Los pacientes con insuficiencia hepática deben empezar el tratamiento con 25 mg al día. La dosis puede aumentarse con incrementos diarios de 25 a 50 mg hasta alcanzar la dosis eficaz, en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

CONTRAINDICACIONES

Quetiapina está contraindicada en:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los componentes del producto.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Pacientes menores de 18 años.
- Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento.
- Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, como inhibidores de proteasas del HIV, agentes antifúngicos azólicos, eritromicina, claritromicina y nefazodona.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Existe un aumento del riesgo de mortalidad en pacientes de la tercera edad con psicosis relacionada a demencia.

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o de producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia.

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

La quetiapina debe administrarse con precaución en pacientes en riesgo de apnea del sueño y estén recibiendo concomitantemente depresores del sistema nervioso central (SNC).

El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía o miocarditis

Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o de suspender la administración.

Adicionalmente, se puede presentar riesgo de disfunción urinaria (incontinencia/retención), riesgo de apnea obstructiva del sueño y riesgo de sonambulismo y trastornos relacionados.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad: No existen datos relevantes disponibles.

Embarazo: Quetiapina solo debe utilizarse durante el embarazo si el potencial beneficio justifica los riesgos. No se han demostrado aún la seguridad y eficacia de quetiapina durante el embarazo en humanos. Hasta ahora, no existe evidencia que indique un daño en las pruebas en animales, pero no se han examinado los posibles efectos sobre el ojo del feto. Después de los embarazos en los que se ingirió quetiapina, se observaron síntomas de abstinencia.

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo quetiapina) durante el tercer trimestre del embarazo, tienen riesgo de presentar reacciones adversas que incluyen síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, que pueden variar en severidad y duración después del parto. Han existido reportes de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, o trastornos de la alimentación. En consecuencia, los neonatos deben ser monitoreados cuidadosamente.

Lactancia: Debe aconsejarse a las mujeres que están lactando que eviten la lactancia mientras estén tomando quetiapina. Han existido reportes publicados de excreción de quetiapina en la leche materna de humanos, sin embargo, el grado de excreción no fue consistente.

Debido a que quetiapina tiene varias indicaciones debe considerarse el perfil de seguridad de quetiapina con respecto al diagnóstico individual de cada paciente y a la dosis que está siendo administrada.

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

No se recomienda el uso de quetiapina en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la falta de datos que apoyen el uso en este grupo de edad.

Los estudios clínicos con quetiapina han mostrado que, además del perfil de seguridad conocido identificado en adultos, ciertos eventos adversos ocurrieron con una frecuencia más alta en niños y adolescentes en comparación con adultos (aumento del apetito, aumento de prolactina sérica y síntomas extrapiramidales), y se identificó uno que no se había observado previamente en estudios en adultos (aumento de la presión arterial). También se han observado cambios en las pruebas de función tiroidea en niños y adolescentes.

Además, no se han estudiado las implicaciones de la seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración más allá de 26 semanas. Se

desconocen las implicaciones a largo plazo con respecto al desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En estudios clínicos controlados con placebo en niños y adolescentes tratados con quetiapina, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (EPS) en comparación con placebo en pacientes tratados para esquizofrenia y manía bipolar.

Suicidio/ pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia con mayor riesgo de pensamientos suicidas, auto lesiones y suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que ocurre una remisión significativa. Debido a que la mejoría podría no presentarse durante las primeras semanas de tratamiento o más, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente hasta que dicha mejoría ocurra. Se sabe, en base a la experiencia clínica general, que el riesgo de suicidio puede aumentar en las fases tempranas de la recuperación.

Pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio ó los que presentan un grado importante de ideas suicidas antes de comenzar el tratamiento, están expuestos a un mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben ser objeto de una estricta vigilancia durante el tratamiento.

Además, los médicos deben considerar el potencial riesgo de eventos relacionados con suicidio después de la suspensión abrupta del tratamiento con quetiapina, debido a los factores de riesgo conocidos de la enfermedad que está siendo tratada.

Otras condiciones psiquiátricas para las cuales se prescribe quetiapina, pueden asociarse también con mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser co-mórbidas con episodios depresivos graves. Por lo tanto, al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deben tomarse las mismas precauciones que se consideran al tratar pacientes con episodios depresivos graves.

Se sabe que los pacientes con historia de eventos relacionados con suicidio, o aquellos que exhiben un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, tienen mayor riesgo de pensamientos suicidas o de intentos suicidas, por lo que deben recibir un monitoreo adecuado durante el tratamiento. Un meta-análisis realizado en estudios clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

El tratamiento farmacológico debe ir acompañado de la supervisión estrecha de los pacientes, en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente durante las fases tempranas del tratamiento, y después de realizar cambios a la dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser advertidos sobre la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento suicida o pensamientos suicidas, así como cambios inusuales del comportamiento, y buscar atención médica de inmediato si se presentan estos síntomas.

En los estudios controlados con placebo a corto plazo en pacientes con episodios depresivos graves en trastorno bipolar, se observó mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio en adultos jóvenes (menores de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con aquellos tratados con placebo (3.0% vs. 0%, respectivamente).

Síntomas extrapiramidales:

En estudios clínicos controlados con placebo realizados en pacientes adultos tratados con quetiapina, ésta se asoció con mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (EPS) en comparación con placebo, en pacientes tratados por episodios depresivos graves en trastorno bipolar.

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetiva no placentera o estresante, y la necesidad de moverse, comúnmente acompañada por incapacidad de sentarse o estar de pie sin moverse. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, aumentar la dosis puede ser perjudicial.

Disquinesia tardía:

Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía, debe considerarse disminuir o suspender la dosis de quetiapina. Los síntomas de disquinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer después de suspender el tratamiento.

Somnolencia:

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, como sedación o caídas. La somnolencia usualmente ocurre durante las dos primeras semanas de tratamiento, y generalmente se resuelve administrando quetiapina sin interrupción. En estudios clínicos realizados para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar, el inicio generalmente fue en los primeros 3 días de tratamiento, y en su mayoría fue de intensidad leve a moderada. Los pacientes con depresión bipolar que experimentan somnolencia de intensidad severa pueden requerir un contacto más frecuente por un mínimo de 2 semanas desde el inicio de la somnolencia, o hasta que los síntomas mejoren, y debe considerarse suspender el tratamiento.

Mareo:

El tratamiento con quetiapina también se ha asociado con hipotensión ortostática y mareo relacionado, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope el cual, al igual que la somnolencia, usualmente inicia durante el periodo inicial de aumento de la dosis. Esto podría aumentar la ocurrencia de lesiones accidentales (caídas), especialmente en ancianos. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos sobre esto hasta que estén familiarizados con los efectos potenciales del medicamento.

Enfermedad cardiovascular:

- Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular, u otras condiciones que predispongan a hipotensión o con una historia familiar de prolongación de QT.
- Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de aumento de la dosis, por lo que debe considerarse disminuir la dosis o utilizar un aumento más gradual si esto ocurre. Puede considerarse un régimen de aumento más lento en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Prolongación del QT:

En estudios clínicos y con el uso según el calendario de dosificación recomendado, quetiapina no se asoció con un aumento persistente de los intervalos QT absolutos. En la experiencia post comercialización, se reportó prolongación del QT con quetiapina a dosis terapéuticas y con sobredosis. Al igual que con otros antipsicóticos, debe tenerse precaución cuando se prescribe quetiapina en pacientes con enfermedad cardiovascular o con historia familiar de prolongación del QT. También debe tenerse precaución al prescribir quetiapina con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo QT, o con neurolépticos concomitantes, especialmente en ancianos, en pacientes con síndrome QT congénito largo, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia cardiaca, hipocalcemia y/o hipomagnesemia.

Crisis convulsivas:

En estudios clínicos controlados, no se observó diferencia en la incidencia de crisis convulsivas en los pacientes tratados con quetiapina o placebo. No existen datos sobre la incidencia de crisis convulsivas en pacientes con historia de un trastorno convulsivo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda precaución al tratar pacientes con antecedentes de episodios convulsivos

Síndrome neuroléptico maligno:

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado con el tratamiento anti-psicótico, incluyendo quetiapina. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, y aumento de creatina fosfoquinasa. En tales casos, debe suspenderse quetiapina e iniciar el tratamiento médico apropiado. Descontinúe quetiapina en síndrome neuroléptico maligno. Se recomienda retirar progresivamente el medicamento durante un periodo de al menos una a dos semanas.

Neutropenia severa:

Se ha reportado con poca frecuencia neutropenia severa (conteo de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/L$) en los estudios clínicos realizados con quetiapina. La mayoría de los casos de neutropenia severa han ocurrido en el lapso de un par de meses después de iniciar el tratamiento con quetiapina. No se observó una relación aparente con la dosis. Durante la experiencia post comercialización, después de suspender el tratamiento con quetiapina, se resuelve la leucopenia y/o la neutropenia. Los posibles factores de riesgo para neutropenia incluyen conteo bajo preexistente de leucocitos (WBC) e historia de neutropenia inducida por

fármacos. Quetiapina debe suspenderse en pacientes con conteo de neutrófilos $<1.0 \times 10^9/L$. Los pacientes deben ser vigilados en cuanto a signos y síntomas de infección, y debe darse seguimiento a los conteos de neutrófilos (hasta que estén por arriba de $1.5 \times 10^9/L$). El empeoramiento de parámetros metabólicos tales como la glicemia, triglicéridos y colesterol se deben manejar según sea clínicamente apropiado.

Uso concomitante de inductores de las enzimas hepáticas:

El uso concomitante de quetiapina con inductores potentes de las enzimas hepáticas como carbamazepina o fenitoína disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo cual podría afectar la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están recibiendo un inductor de enzimas hepáticas, solo debe iniciarse quetiapina si el médico considera que los beneficios de quetiapina sobrepasan el riesgo de suspender el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que cualquier cambio realizado al inductor sea gradual, y si es necesario, que se reemplace con un no inductor (ej., valproato de sodio).

Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento.

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

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

Durante la comercialización se han notificado casos de retención urinaria en pacientes tratados con quetiapina, con o sin antecedentes de la misma. Algunos pacientes que experimentaron retención urinaria severa fueron hospitalizados y requirieron cateterización. Quetiapina posee propiedades anticolinérgicas que pueden llevar a reacciones adversas gástricas o retención urinaria cuando se usa sola a las dosis terapéuticas recomendadas, concomitantemente con otros medicamentos con efectos anticolinérgicos y en el contexto de una sobredosis. Por tanto, Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con diagnóstico actual o con antecedentes de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal, condiciones que predispongan a la misma o condiciones gastrointestinales relacionadas, presión intraocular elevada o glaucoma de ángulo estrecho y en pacientes que no pueden comunicar sus síntomas clínicos (por ejemplo, pacientes con limitaciones cognitivas).

Quetiapina también debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos) que pueden afectar el vaciado. En pacientes con signos o síntomas de retención urinaria, debe considerarse la reducción de la dosis o la discontinuación gradual de quetiapina.

Uso indebido y abuso

Se han notificado casos de uso indebido, abuso, tolerancia y/o dependencia física a quetiapina. Estos casos han incluido pacientes adultos y adolescentes usando quetiapina sola o en combinación con otras sustancias de abuso. Se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente para detectar signos de uso indebido o abuso (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumentos en la dosis, comportamiento de búsqueda del medicamento), particularmente si tienen antecedentes de abuso de drogas o alcohol.

Interacciones

Para información completa, ver sección "Interacciones"

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

Ganancia de peso:

Se ha reportado ganancia de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y esto debe monitorearse y manejarse según sea clínicamente adecuado, y de acuerdo con los lineamientos utilizados para antipsicóticos.

Hiperglucemia:

Se ha reportado en raras ocasiones hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes, asociada ocasionalmente con cetoacidosis o coma, incluyendo algunos casos fatales. En algunos casos, se ha reportado un aumento previo del peso corporal, el cual podría ser un factor predisponente. Se aconseja un monitoreo clínico adecuado de acuerdo con los lineamientos utilizados para antipsicóticos. Los pacientes tratados con cualquier agente anti-psicótico, incluyendo quetiapina, deben ser vigilados buscando signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), y los pacientes con diabetes mellitus o factores de riesgo para diabetes mellitus, deben ser monitoreados regularmente vigilando si empeora el control de la glucosa. El peso debe ser monitoreado de forma regular.

Lípidos:

Se han observado aumentos de triglicéridos, colesterol LDL y colesterol total, así como disminuciones del colesterol HDL, en estudios clínicos con quetiapina. Los cambios en los lípidos deben manejarse según esté indicado clínicamente.

Riesgo metabólico:

Debido a los cambios observados en los estudios clínicos en cuanto al peso, la glucosa en sangre y los lípidos, los pacientes (incluyendo aquellos con valores normales en la basal), pueden experimentar empeoramiento del perfil de riesgo metabólico, el cual debe manejarse según sea clínicamente adecuado.

Retiro:

Se han descrito síntomas de abstinencia agudos como insomnio, náusea, cefalea, diarrea, vómito, mareo e irritabilidad, después de la suspensión abrupta de quetiapina. La incidencia de estas reacciones disminuye de forma significativa 1 semana después de suspender el fármaco. Se aconseja un retiro gradual durante un periodo de al menos una a dos semanas.

Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:

Quetiapina no está aprobada para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia. Se ha observado un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de eventos adversos cerebrovasculares en los estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo en la población con demencia con algunos antipsicóticos atípicos. Se desconoce el mecanismo que ocasiona este aumento del riesgo. No puede excluirse un mayor riesgo con otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se ha reportado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia, tienen mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. Sin embargo, en dos estudios de 10 semanas controlados con placebo de quetiapina en la misma población de pacientes (n= 710; edad media: 83 años; rango: 56-99 años), la incidencia de mortalidad en los pacientes tratados con quetiapina fue de 5.5% versus 3.2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos estudios murieron por varias causas que fueron consistentes con lo esperado para esta población. Estos datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y la ocurrencia de muerte en pacientes ancianos con demencia.

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

Efectos hepáticos

- Si se desarrolla ictericia, quetiapina debe suspenderse.
- Aumento de las transaminasas séricas: Se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde normal a > 3x ULN en cualquier momento) de los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma GT en algunos pacientes que recibieron quetiapina (ver Sección de Reacciones Adversas). Estos aumentos usualmente fueron reversibles al continuar el tratamiento con quetiapina.

Disfagia

Se ha reportado disfagia con quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración. Se observó un aumento en la tasa de disfagia con quetiapina vs. Placebo en los estudios clínicos realizados en depresión bipolar.

Estreñimiento y obstrucción intestinal

El estreñimiento representa un factor de riesgo para obstrucción intestinal. Se ha reportado estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye informes fatales en pacientes que están en mayor riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que están recibiendo múltiples medicamentos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o podrían no reportar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Tromboembolia venosa (TEV)

Se han reportado casos de tromboembolia venosa (TEV) con los fármacos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos comúnmente presentan factores de riesgo adquiridos para TEV, deben identificarse todos los posibles factores de riesgo para TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina, así como tomar todas las medidas preventivas.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en los estudios clínicos y durante la experiencia post comercialización. En los últimos reportes post comercialización, al tiempo que no todos los casos fueron confusos por los factores de riesgo, muchos pacientes presentaban factores de riesgo que se sabe se asocian con pancreatitis, como aumento de triglicéridos, cálculos en vesícula biliar, y consumo de alcohol.

Combinación con valproato semisódico o litio

Los datos de quetiapina combinada con valproato semisódico o litio en episodios maniacos agudos de moderados a severos son limitados; sin embargo, el tratamiento combinado fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Disnea y palpitaciones

Ocurrieron reportes de disnea y palpitaciones en el escenario de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática, y/o enfermedad cardíaca/ respiratoria subyacente.

Lactosa:

Este producto contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa galactosa, no deben tomar este medicamento.

Capacidad para realizar tareas que requieren juicio, habilidades motoras o cognitivas:

Debe advertirse a los pacientes que no manejen ni operen maquinaria, hasta que se conozca la susceptibilidad individual. Debido a sus efectos primarios sobre el sistema nervioso central, quetiapina puede afectar las actividades que requieren alerta mental.

Reacciones adversas cutáneas severas (SCARs):

Se han reportado reacciones cutáneas severas que incluyen síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en asociación con el tratamiento de quetiapina. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se les debe vigilar de cerca. El tratamiento debe suspenderse ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad cutánea.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentemente notificadas con quetiapina ($\geq 10\%$) son somnolencia, mareo, sequedad de boca, dolor de cabeza, síntomas de retirada (discontinuación), elevación de los niveles de triglicéridos séricos, elevación del colesterol total (predominantemente de colesterol LDL), disminución del colesterol HDL, aumento de peso, disminución de la hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

Las incidencias de las RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina, se tabulan a continuación (Tabla 1) según el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS Grupo de Trabajo III; 1995).

Tabla 1 RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raros ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse con la información disponible)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Disminución de la hemoglobina ²³
Frecuentes	Leucopenia ^{1,29} , disminución del recuento de neutrófilos, aumento de esonófilos ²⁸
Poco frecuentes	Netropenia, trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas ¹⁴
Raros	Agranulocitosis ²⁷
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas en la piel)
Muy raros	Reacción anafiláctica ⁶
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	Hiperprolactinemia ¹⁶ , disminución de T ₄ total ²⁵ , descenso de T ₄ libre ²⁵ , disminución de T ₃ total ²⁵ , aumento de TSH ²⁵

Poco frecuentes	Disminución de T ₃ libre ²⁵ , hipotiroidismo ²²
Muy raros	Secreción inapropiada de la hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy frecuentes	Elevación de los niveles de triglicéridos séricos ^{11,31} , elevación del colesterol total (predominantemente colesterol LDL) ^{12,31} , disminución de colesterol HDL ^{18,31} , aumento de peso ^{9,31} .
Frecuentes	Aumento del apetito, aumento de glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos ^{7,31}
Poco Frecuentes	Hiponatremia ²⁰ , diabetes mellitus ^{1,5,6} , exacerbación de la diabetes pre-existente.
Raros	Síndrome metabólico ³⁰
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Sueños anormales y pesadillas, ideación suicida y comportamiento suicida ²¹
Raros	Sonambulismo y reacciones relacionadas tales como hablar dormido y desorden alimenticio relacionado con el sueño.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareo ^{4,17} , somnolencia ^{2,17} , cefalea, síntomas extrapiramidales ^{1,22} .
Frecuentes	Disartria
Poco frecuentes	Convulsión ¹ , síndrome de las piernas inquietas, discinesia tardía ^{1,6} , síncope ^{4,17}
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	Taquicardia ⁴ , palpitaciones ²⁴
Poco frecuentes	Prolongación del QT ^{1,13,19} , Bradicardia
Trastornos oculares	
Frecuentes	Visión borrosa
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión ortostática ^{4,17}
Raro	Tromboembolismo venoso ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea ²⁴
Poco frecuentes	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Sequedad de boca
Frecuentes	Estreñimiento, dispepsia, vómitos ²⁶
Poco frecuentes	Disfagia ⁸
Raros	Pancreatitis ¹ , obstrucción intestinal/íleo.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Elevación de alanina aminotransferasa sérica (ALT) ³ , elevación de los niveles de gamma-GT ³
Poco frecuentes	Elevación de la aspartato transaminasa sérica (AST) ³

Raros	Ictericia ⁶ , hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raros	Angioedema ⁶ , síndrome de Stevens-Johnson ⁶
Frecuencia desconocida	Necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy raros	Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Retención urinaria
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	
Frecuencia desconocida	Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos ³²
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes	Disfunción sexual
Raros	Priapismo, galactorrea, hinchazón de las mamas, trastorno menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Síntomas de retirada (discontinuación) ^{1,10}
Frecuentes	Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, pirexia
Raros	Síndrome neuroléptico maligno ¹ , hipotermia
Exploraciones complementarias	
Raros	Elevación de creatinina-fosfocinasa en sangre ¹⁵

1. Ver sección Advertencias y precauciones.
2. Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de quetiapina.
3. En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde valores normales a >3X ULN en cualquier momento) en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con quetiapina.
4. Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa1 adrenérgica, quetiapina puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis.
5. Muy raramente, se han notificado casos de exacerbación de la diabetes preexistente.
6. El cálculo de la frecuencia de estas RAs se ha realizado solamente a partir de los datos de post-comercialización.
7. Glucosa en sangre en ayunas ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) o glucosa en sangre sin estar en ayunas ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) en al menos una ocasión.
8. Se observó un aumento de la tasa de disfagia con quetiapina en relación a placebo solamente en los ensayos clínicos en depresión bipolar.
9. Basado en un aumento >7% del peso corporal desde el valor inicial. Se produce predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.

10. Se han observado, más frecuentemente en ensayos clínicos en fase aguda, controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron los síntomas de discontinuación, los siguientes síntomas de retirada: insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo, e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente después de una semana de discontinuación.
11. Triglicéridos ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión.
12. Colesterol ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol LDL de ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L). El cambio medio en los pacientes que tuvieron este aumento fue de 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
13. Véase el texto más abajo.
14. Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$ en al menos una ocasión.
15. Basado en los acontecimientos adversos de los ensayos clínicos las notificaciones de aumento de creatina-fosfocinasa en sangre no se asociaron con el síndrome neuroléptico maligno.
16. Niveles de prolactina (pacientes >18 años de edad): >20 $\mu\text{g/L}$ ($>869,56$ pmol/L) en varones; >30 $\mu\text{g/L}$ ($>1304,34$ pmol/L) en mujeres en cualquier momento.
17. Podría dar lugar a caídas.
18. Colesterol HDL: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) en varones; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) en mujeres en cualquier momento.
19. Incidencia de pacientes que presentan un cambio del QTc de < 450 mseg a ≥ 450 mseg con un aumento de ≥ 30 mseg. En los ensayos con quetiapina, controlados con placebo, el cambio medio y la incidencia de pacientes que presentan un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.
20. Cambio de >132 mmol/L a ≤ 132 mmol/L en al menos una ocasión.
21. Se han notificado casos de ideación y comportamientos suicidas durante el tratamiento con quetiapina o poco después de la interrupción del tratamiento.
22. Ver propiedades farmacodinámicas.
23. Se produjo una disminución de hemoglobina a ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) en varones, a ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) en mujeres, al menos en una ocasión, en el 11% de los pacientes con quetiapina en todos los ensayos incluidos los períodos de extensión abiertos. Para estos pacientes, la disminución máxima media de hemoglobina en cualquier momento fue de $-1,50$ g/dL.
24. Estas notificaciones se produjeron a menudo en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.
25. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en T_4 total, T_4 libre, T_3 total y T_3 libre se definen como $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) y el cambio en TSH es >5 mUI/L en cualquier momento.

26. Basado en el aumento de la tasa de vómitos en los pacientes ancianos (≥ 65 años de edad).
27. Cambio en los neutrófilos desde $\geq 1,5 \times 10^9/L$ en el momento basal hasta $< 0,5 \times 10^9/L$ en cualquier momento durante el tratamiento y basado en los pacientes con neutropenia grave ($< 0,5 \times 10^9/L$) e infección en todos los ensayos clínicos con quetiapina.
28. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los eosinófilos se definen como $> 1 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.
29. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los glóbulos blancos se definen como $\leq 3 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.
30. Basado en informes de acontecimientos adversos del síndrome metabólico de todos los ensayos clínicos con quetiapina.
31. En algunos pacientes, se observó en estudios clínicos un empeoramiento de más de uno de los factores metabólicos de peso, glucosa en sangre y lípidos.
32. Podría ocurrir al inicio del tratamiento o próximo a este y estar asociada a hipotensión y/o síncope. La frecuencia está basada en informes de reacciones adversas de bradicardias y eventos relacionados observados en todos los ensayos con quetiapina.

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

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

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

Tabla 2 Reacciones Adversas asociadas al tratamiento con quetiapina en niños y adolescentes que ocurren en una frecuencia más alta que en adultos, o no identificadas en la población adulta.

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente:

Muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($> 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($> 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raros ($< 1/10.000$).

Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	Elevación de prolactina ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Aumento del apetito

Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Síntomas extrapiramidales ^{3,4}
Frecuentes	Síncope
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Aumentos en la presión arterial ²
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Vómitos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuente	Irritabilidad ³

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

INTERACCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Teniendo en cuenta los efectos principales de quetiapina sobre el sistema nervioso central, quetiapina será empleada con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central y alcohol.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes que reciben otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

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

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo, por término medio, la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en aproximadamente el 450%. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

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

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

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

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

En un estudio aleatorizado de 6 semanas, de litio y quetiapina de liberación prolongada frente a placebo y quetiapina de liberación prolongada en pacientes adultos con manía aguda, se ha observado una mayor incidencia de eventos extrapiramidales relacionados (en particular, temblor), somnolencia, y aumento de peso en el grupo del litio comparado con placebo.

La farmacocinética de valproato de sodio y de quetiapina no se alteró de forma clínicamente relevante cuando se administraron simultáneamente. En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina, o ambos, se encontró una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo que recibió la combinación frente a los grupos en monoterapia.

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

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

Ha habido notificaciones de resultados falsos positivos en enzimoimmunoensayos para metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de los resultados cuestionables de la detección por inmunoensayo mediante una técnica cromatografía apropiada.

TITULAR

Genfar S.A

REVISIÓN LOCAL

26 de septiembre del 2023

REFERENCIAS

INVIMA:

- SEMPB Acta 11 de 2014 segunda parte, num. 3.3.1
- SEM Acta 23 de 2018 num. 3.1.9.9
- SEMPB Acta 12 de 2016 num. 3.4.7
- SEMPB Acta 6 de 2015 num. 3.3.3
- SEM Acta 8 de 2019 num. 3.3.5
- Resolución RevOf 2021011801 de 9/04/2021 – Comunicado 3000-2986-20
- CCDS V1 – LRC 20/05/21
- SEM Acta 15 de 2022 num 3.1.9.3