



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

INFORMACION FARMACOLOGICA

QUETIAPINA **25 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

PRINCIPIO ACTIVO

Quetiapina

Fumarato

INDICACIONES

- Esquizofrenia
- Trastorno bipolar incluyendo:
 - Episodios maniacos asociados con trastorno bipolar.
 - Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar.
- Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar (episodio maniaco, mixto o depresivo) en combinación con un estabilizador del ánimo (litio o valproato).
- Trastorno depresivo mayor: Tratamiento del trastorno depresivo mayor como terapia adjunta a un antidepresivo.
- Tratamiento alternativo del trastorno de ansiedad generalizada cuando ha habido una respuesta inadecuada o no pueden otros medicamentos para esta indicación.
- Prevención de recaída en trastornos estables con trastornos de ansiedad generalizada que han sido mantenidos con quetiapina.

DOSIFICACIÓN

Posología y forma de administración

Vía oral.

Existen regímenes de dosificación diferentes para cada indicación. Por tanto, se debe asegurar que los pacientes reciban una clara información sobre la dosificación adecuada para su enfermedad. Quetiapina puede ser administrada con o sin alimentos.

Adultos:

Para el tratamiento de la esquizofrenia

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

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

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

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

Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno Bipolar

Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, quetiapina se debe administrar una vez al acostarse. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg. En los ensayos clínicos, no se observó un beneficio adicional en el grupo de 600 mg en comparación con el grupo de 300 mg. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 600 mg. Las dosis superiores a 300 mg deben ser iniciadas por médicos con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar. En algunos pacientes, en casos de problemas de tolerancia, los ensayos clínicos han indicado que se puede considerar una reducción de la dosis hasta un mínimo de 200 mg.

Para la prevención de la recurrencia en el trastorno bipolar

Para la prevención de la recurrencia de los episodios maníacos, mixtos o depresivos en el trastorno bipolar, los pacientes que han respondido a quetiapina en el tratamiento agudo del trastorno bipolar deben continuar el tratamiento con la misma dosis. Se puede ajustar la dosis dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, dentro del rango de 300 a 800 mg/día administrados dos veces al día. Es importante que para el tratamiento de mantenimiento se utilice la dosis efectiva más baja.

Pacientes de edad avanzada

Como con otros antipsicóticos, quetiapina deberá emplearse con precaución en ancianos, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La velocidad de

ajuste de dosis puede necesitar ser más lenta y la dosis terapéutica diaria menor que la empleada en pacientes más jóvenes, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30%-50% en sujetos ancianos en comparación con pacientes más jóvenes. No se ha evaluado la eficacia y seguridad en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el marco del trastorno bipolar.

Alteración renal

No se requiere ajuste posológico en pacientes con alteración renal.

Pacientes con Alteración hepática:

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

Niños y adolescentes

No está recomendado para el uso en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos que avalen su uso en este grupo de edad.

CONTRAINDICACIONES

Quetiapina está contraindicada en:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, como inhibidores de proteasas de HIV, agentes antifúngicos azólicos, eritromicina, claritromicina y nefazodona.

ADVERTENCIAS

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

PRECAUCIONES

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 debenser 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 de edad, 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.

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.

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 cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocalemia y/o hipomagnesemia.

Crisis convulsivas:

En estudios clínico 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 historia de crisis convulsivas.

Síndrome neuroléptico maligno:

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado con el tratamiento antipsicótico, 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.

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 $1.5 \times 10^9/L$).

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.

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.

Hiper glucemia:

Se ha reportado en raras ocasiones hiper glucemia 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 antipsicótico, incluyendo quetiapina, deben ser vigilados buscando signos y síntomas de hiper glucemia (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 metaanálisis 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.

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.

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.

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.

Disnea y palpitaciones

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

Síndrome de apnea del sueño: Se ha comunicado síndrome de apnea del sueño en pacientes que utilizan quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma concomitante depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, como aquellos con sobrepeso/obesos o que son varones.

Neutropenia grave y agranulocitosis:

En los ensayos clínicos con quetiapina se ha notificado neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$). La mayoría de los casos de neutropenia grave han tenido lugar en los dos primeros meses tras el comienzo del tratamiento con quetiapina. No hubo una relación evidente con la dosis. Durante la experiencia de post-comercialización, algunos casos fueron mortales. Los posibles factores de riesgo para la neutropenia incluyen un recuento bajo preexistente de glóbulos blancos (RGB) y antecedentes de neutropenia inducida por medicamentos. Sin embargo algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/L$).

Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) de predisposición obvios, y se debe controlar de manera clínicamente apropiada.

Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo, fiebre, debilidad, letargo o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con quetiapina. Estos pacientes deben tener un RGB y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de

predisposición.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos): Norquetiapina, un metabolito de quetiapina, tiene afinidad, de moderada a alta, a varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a RAs que reflejan efectos anticolinérgicos cuando se utiliza quetiapina a las dosis recomendadas, cuando se utiliza en forma concomitante con otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos y en casos de sobredosis. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos). Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con diagnóstico actual o con antecedentes de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular elevada o glaucoma de ángulo estrecho.

Cardiomiopatía y miocarditis: Se han notificado cardiomiopatía y miocarditis en ensayos clínicos y durante la experiencia de post-comercialización, aunque no se ha establecido una relación causal. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía o miocarditis.

Estreñimiento y obstrucción intestinal: El estreñimiento representa un factor de riesgo de obstrucción intestinal. Ha habido notificaciones de estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye informes mortales en pacientes que tienen un alto riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que reciben múltiples tratamientos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o pueden no presentar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/ileo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Lactosa:

Este producto contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosagalactosa, 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.

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.

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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raros ($< 1/10.000$).

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 eosinófilos.
Poco frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas
Raros	Agranulocitosis
Trastornos de sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas en la piel)
Muy Raros	Reacción anafiláctica
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 total ²⁵ , hipotiroidismo ²²
Muy raros	Secreción inapropiada de la hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Elevación de los niveles de triglicéridos séricos ^{11,31} Elevación del colesterol total (predominantemente colesterol LDL) ^{12,31}

INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

	Disminución de colesterol HDL ^{18,31} , Aumento de peso
Frecuentes	Aumento del apetito, aumento de la 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
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Sueños anormales y pesadillas, ideación y comportamiento suicidas
Raros	Sonambulismo y reacciones relacionadas tales como hablar dormido y desorden alimenticio relacionada con un sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareo ^{4,17} , somnolencia ^{2,17} , cefalea, síntomas extrapiramidales
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}
Raros	Tromboembolismo venoso ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea ²⁴
Poco frecuentes	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Sequedad en la 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 del aspartato transaminasa sérica (AST) ³
Raros	Ictericia ⁶ , hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutánea	
Muy raros	Angioedema ⁶ , síndrome de Stevens-Johnson ⁶
Frecuencia desconocida	Necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy raros	Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Retención urinaria
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	
Frecuencia desconocida	Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos
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-fosfoquinasa en sangre ¹⁵

¹Ver sección 4.4

²Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de quetiapina.

³En 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.

⁴Como 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.

⁵Muy raramente, se han notificado casos de exacerbación de la diabetes preexistente.

⁶El cálculo de la frecuencia de estas RAs se ha realizado solamente a partir de los datos de post-comercialización.

⁷Glucosa 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.

⁸Se observó un aumento de la tasa de disfagia con quetiapina en relación a placebo solamente en los ensayos clínicos en depresión bipolar.

⁹Basado en un aumento >7% del peso corporal desde el valor inicial. Se produce predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.

¹⁰Se 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.

¹¹Triglicéridos ≥ 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.

¹²Colesterol ≥ 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).

¹³Véase el texto más abajo.

¹⁴Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$ en al menos una ocasión.

¹⁵Basado 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.

¹⁶Niveles de prolactina (pacientes >18 años de edad): $>20 \mu g/L$ ($>869,56 \text{ pmol/L}$) en varones; $>30 \mu g/L$ ($>1304,34 \text{ pmol/L}$) en mujeres en cualquier momento.

¹⁷Podría dar lugar a caídas.

¹⁸Colesterol HDL: $< 40 \text{ mg/dL}$ ($1,025 \text{ mmol/L}$) en varones; $< 50 \text{ mg/dL}$ ($1,282 \text{ mmol/L}$) en mujeres en cualquier momento.

¹⁹Incidencia de pacientes que presentan un cambio del QTc de $< 450 \text{ mseg}$ a $\geq 450 \text{ mseg}$ con un aumento de $\geq 30 \text{ mseg}$. 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.

²⁰Cambio de $>132 \text{ mmol/L}$ a $\leq 132 \text{ mmol/L}$ en al menos una ocasión.

²¹Se han notificado casos de ideación y comportamientos suicidas durante el tratamiento con quetiapina o poco después de la interrupción del tratamiento.

²²Ver propiedades farmacodinámicas

²³Se produjo una disminución de hemoglobina a $\leq 13 \text{ g/dL}$ ($8,07 \text{ mmol/L}$) en varones, a $\leq 12 \text{ g/dL}$ ($7,45 \text{ mmol/L}$) 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 $-1,50 \text{ g/dL}$

²⁴Estas notificaciones se produjeron a menudo en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.

²⁵Basado 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 T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) y el cambio en TSH es $>5 \text{ mUI/L}$ en cualquier momento.

26. Basado en el aumento de la tasa de vómitos en los pacientes ancianos (≥ 65 años de edad).

²⁷Cambio 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.

²⁸Basado 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 $>1 \times 10^9 \text{ células/L}$ en cualquier momento.

²⁹Basado 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 $\leq 3 \times 10^9 \text{ células/L}$ en cualquier momento.

³⁰Basado en informes de acontecimientos adversos del síndrome metabólico de todos los ensayos clínicos con quetiapina.

³¹En algunos pacientes, se observó en estudios clínicos un empeoramiento de más de uno de los factores metabólicos de peso, glucosa en sangre y lípidos.

³³Podría 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 la prolactina ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Aumento de peso
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Síntomas extrapiramidales
Frecuentes	Síncope
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Aumentos en la tensión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Vómitos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Irritabilidad

¹Niveles 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.

²Basado 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.

³Nota: 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. Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de quetiapina.



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

REFERENCIAS INVIMA - Acta SEMPB 06 de 2015, numeral 3.3.3.

INVIMA - Acta SEMPB 30 de 2016, numeral 3.6.2.

INVIMA - Acta SEM 23 de 2018, numeral 3.1.9.9.

Revisión de oficio 2017052890 de diciembre 2017

REVISIÓN LOCAL

20/06/2021