

# QTP

## QUETIAPINA

## Vía oral

### Comprimidos recubiertos

### 25, 100 y 200 mg

#### FÓRMULAS

**QTP 25:** Cada comprimido recubierto contiene *Quetiapina* (como Fumarato) 25 mg. Excipientes: Fosfato dibásico de calcio dihidrato; Lactosa monohidrato ; Celulosa microcristalina; Almidón glicolato de sodio; Povidona; Estearato de magnesio; Óxido de hierro rojo; Hidroxipropilmetilcelulosa; Dioxido de titanio; Triacetina.

**QTP 100:** Cada comprimido recubierto contiene *Quetiapina* (como Fumarato) 100 mg. Excipientes: Fosfato dibásico de calcio dihidrato; Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Almidón glicolato de sodio; Povidona; Estearato de magnesio; Óxido de hierro amarillo; Hidroxipropilmetilcelulosa; Dioxido de titanio; Triacetina.

**QTP 200:** Cada comprimido recubierto contiene *Quetiapina* (como Fumarato) 200 mg. Excipientes: Fosfato dibásico de calcio dihidrato; Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Almidón glicolato de sodio; Povidona; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Dioxido de titanio; Triacetina.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico. Código ATC: N05AH04

#### INDICACIONES

Tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 13 a 17 años.

Tratamiento agudo de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I, en monoterapia o adjunto a litio o divalproato, en pacientes adultos y adolescentes de 10 a 17 años.

Tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados al trastorno bipolar I y II, en monoterapia.

Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I, adjunto a litio o valproato.

#### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La quetiapina es un antipsicótico atípico, con actividad antagonista sobre una gran variedad de receptores de neurotransmisores cerebrales: serotoninérgicos 5-HT1A y 5-HT2A, dopaminérgicos D1 y D2, histaminérgicos H1 y adrenérgicos α1 y α2. Quetiapina presenta escasa afinidad por los receptores muscarínicos colinérgicos y benzodiazepínicos. Como sucede con otras drogas utilizadas para el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar, el mecanismo exacto de acción de la quetiapina, no ha sido determinado completamente, pero se cree que la actividad antipsicótica de la quetiapina es debida a la combinación del antagonismo sobre los receptores dopaminérgicos D2 y serotoninérgicos 5-HT2. La acción sobre otros receptores puede explicar otros efectos farmacológicos de la quetiapina (ej.: Hipotensión ortostática asociada al bloqueo α1, somnolencia asociada al bloqueo H1).

La quetiapina es activa en pruebas de actividad antipsicótica (ej. evitación condicionada). En varios estudios clínicos controlados con placebo, no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con quetiapina y los que recibieron placebo, en cuanto a la incidencia de los síntomas extrapiramidales o al uso concomitante de anticolinérgicos. La quetiapina no produce aumentos sostenidos en la prolactina. En un estudio clínico controlado con placebo en el que se administraron dosis fijas múltiples de quetiapina, no se observaron diferencias en los niveles de prolactina entre los pacientes tratados con quetiapina y los que recibieron placebo.

#### Farmacocinética:

Tras la administración oral, quetiapina se absorbe rápidamente, alcanzando la Cmáx en promedio, luego de 1,5 horas de la toma. La administración con los alimentos incrementa la Cmáx y el ABC en aprox. un 25% y un 15% respectivamente. El volumen de distribución aparente es de 10 ± 4 l/kg, indicando una amplia distribución en el organismo. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 83%. Luego de la administración de dosis múltiples, la cinética es proporcional a la dosis, dentro del rango de dosis propuesto, y su acumulación es predecible en el régimen de dosis múltiple. La concentración en el estado estacionario se alcanza dentro de los 2 días posteriores al inicio del tratamiento. Quetiapina sufre un extenso metabolismo hepático. Los principales metabolitos de la quetiapina, farmacológicamente inactivos, son productos de la sulfoxidación y oxidación. Estudios *in vitro* usando microsomas hepáticos humanos indicaron que CYP3A4 es la principal isoenzima involucrada en el metabolismo de quetiapina a su principal metabolito, el sulfoxido. Luego de la administración de una dosis oral única de quetiapina marcada, aproximadamente el 73% y el 20% de la radioactividad administrada se recuperó en orina y heces respectivamente. Menos del 1% de la dosis administrada fue excretada sin cambios, indicando que la droga es

altamente metabolizada. La vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 6 horas. Insuficiencia renal: el clearance oral promedio de quetiapina disminuyó aproximadamente un 25% en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min/1,73 m2) pero su concentración plasmática se mantuvo dentro del rango observado en voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática, el clearance disminuyó aproximadamente un 30%, en comparación con voluntarios sanos.

Ancianos: En pacientes ≥ 65 años, el clearance promedio de quetiapina fue un 40% inferior al observado en adultos jóvenes.

#### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

##### TRASTORNO BIPOLAR

##### Adultos

*Episodio Maníaco Agudo:* El producto debe administrarse en un régimen de dos tomas diarias.

Tanto en monoterapia como en el tratamiento adyuvante con litio o divalproato, la dosis inicial recomendada es de 100 mg/día, la cual deberá titularse a 400 mg/día en un lapso de 4 días, mediante incrementos no mayores a 100 mg/día (así, un esquema recomendado sería 100 mg/día el 1er día, 200 mg/día el 2do día, 300 mg/día el 3er día, 400 mg/día el 4to día).

En función de la respuesta clínica, la dosis podrá titularse hasta alcanzar la dosis máxima de 800 mg/día al 6to día de tratamiento, con incrementos no superiores a 200 mg/día. La evidencia sugiere que la mayoría de los pacientes responden con dosis entre 400 y 800 mg/día. Dosis superiores a 800 mg/día no han sido evaluadas en ensayos clínicos.

*Episodio Depresivo Agudo:* El producto debe administrarse en una única toma antes de acostarse. La dosis inicial recomendada es de 50 mg una vez al día, antes de acostarse. Esta dosis deberá titularse gradualmente, hasta alcanzar la dosis de 300 mg/día al 4º día de tratamiento (así, un esquema recomendado sería 50 mg/día el 1er día, 100 mg/día el 2do día, 200 mg/día el 3er día, 300 mg/día el 4to día).

En estudios clínicos, la eficacia antidepresiva de la quetiapina fue demostrada con dosis de 300 a 600 mg/día.

*Tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar I:* La eficacia de quetiapina en el tratamiento de mantenimiento ha sido demostrada asociada a litio o divalproato. Las dosis de mantenimiento oscilan entre 400 y 800 mg/día administradas en dos tomas. Generalmente, la dosis de mantenimiento es la misma con la que los pacientes fueron estabilizados durante la fase de estabilización.

*Niños y adolescentes de 10 a 17 años:*

*Episodio Maníaco Agudo:* El producto debe administrarse en un régimen de dos tomas diarias. Sin embargo, en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, **QTP** podrá administrarse tres veces al día cuando sea necesario.

Las dosis diarias totales para los cinco primeros días de tratamiento son 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3), 300 mg (día 4) y 400 mg (día 5). Luego del 5to día, la dosis deberá ajustarse dentro del rango de dosis recomendada de 400 a 600 mg/día según respuesta y tolerabilidad. Los ajustes de dosis no deberán hacerse con incrementos superiores a 100 mg/día. La eficacia de quetiapina en este grupo fue demostrada con dosis de 400 a 600 mg.

*Tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar I:* La eficacia de quetiapina más allá de las tres semanas no ha sido evaluada en estudios clínicos controlados en niños y adolescentes. Si bien no existe suficiente evidencia que permita establecer un tiempo recomendado de mantenimiento, se recomienda generalmente que los pacientes respondedores continúen con el tratamiento más allá de la respuesta aguda, pero a las dosis mínimas necesarias para mantener la remisión. Los pacientes deberán ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento.

##### ESQUIZOFRENIA:

*Adultos:* La dosis inicial recomendada es de 50 mg/día repartidos en dos tomas. La dosis podrá ajustarse, con incrementos de 25-50 mg al día administrados en dos ó tres tomas, durante el segundo y tercer días de tratamiento; hasta alcanzar la dosis efectiva de 300-400 mg/día al cuarto día de tratamiento (administrada también en dos ó tres tomas diarias) (así, un esquema recomendado sería 50 mg/día el 1er día, 100 mg/día el 2do día, 200 mg/día el 3er día, 300 a 400 mg/día el 4to día).

De ser necesarios ajustes posteriores de dosis, los mismos deberán realizarse no antes de los 2 días de tratamiento, puesto que el estado estacionario se alcanza luego de aproximadamente 1-2 días.

Cuando sea necesario ajustar la dosis, se recomiendan incrementos/reducciones de 25-50 mg dos veces al día.

La eficacia en esquizofrenia fue demostrada en el rango de dosis de 150-750 mg/día en estudios clínicos. Dosis superiores a 800 mg/día no han sido evaluadas. La eficacia de la administración de quetiapina se ha demostrado mayormente en regímenes de tres tomas diarias; no obstante, en un estudio clínico la administración de 225 mg dos veces al día también resultó efectiva.

*Tratamiento de mantenimiento:* Aunque no existe evidencia acerca de la duración del tratamiento de mantenimiento con quetiapina, se recomienda que los pacientes que responden al tratamiento lo continúen con la menor dosis necesaria para mantener

la remisión. La eficacia de quetiapina más allá de 6 semanas, no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios clínicos. Por lo tanto, el médico que elija prescribir quetiapina por periodos prolongados deberá reevaluar la utilidad de la droga a largo plazo para cada paciente en particular.

**Adolescentes de 13 a 17 años:** El producto debe administrarse en un régimen de dos tomas diarias. Sin embargo, en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, **QTP** podrá administrarse tres veces al día cuando sea necesario.

Las dosis diarias totales para los primeros cinco días de tratamiento son 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3), 300 mg (día 4) y 400 mg (día 5). Luego del 5to día, la dosis deberá ajustarse dentro del rango de dosis recomendada de 400 a 800 mg/día según respuesta y tolerabilidad. Los ajustes de dosis no deberán hacerse con incrementos superiores a 100 mg/día. La eficacia de quetiapina en este grupo fue demostrada con dosis de 400 a 800 mg.

*Tratamiento de mantenimiento:* Aunque no existe evidencia acerca de la duración del tratamiento de mantenimiento con quetiapina, se recomienda que los pacientes que responden al tratamiento lo continúen con la menor dosis necesaria para mantener la remisión. La eficacia de quetiapina más allá de 6 semanas, no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios clínicos. Por lo tanto, el médico que elija prescribir quetiapina por periodos prolongados deberá reevaluar la utilidad de la droga a largo plazo para cada paciente en particular.

**Uso en geriátria:** En pacientes geriátricos, pacientes debilitados o con predisposición a sufrir hipotensión, se recomienda una velocidad de titulación más lenta y una dosis efectiva menor. De ser necesarias dosis más altas, la titulación deberá hacerse con precaución.

*Insuficiencia hepática:* se recomienda una dosis inicial de 25 mg/día. En función de la respuesta clínica y tolerabilidad, la dosis puede incrementarse, de a 25-50 mg/día, hasta alcanzar la dosis efectiva.

*Insuficiencia renal:* no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. *Reiniciación del tratamiento en pacientes previamente tratados con quetiapina:* en pacientes que discontinuaron el tratamiento por un periodo menor a 1 semana, no se requiere volver a titular la dosis y se puede reiniciar el tratamiento con la dosis de mantenimiento previamente administrada. En pacientes que discontinuaron el tratamiento por un periodo mayor a 1 semana, se recomienda volver a titular la dosis. *Cambio desde otro tratamiento antipsicótico a quetiapina:* aunque la inmediata discontinuación del tratamiento puede ser aceptable para algunos pacientes, una discontinuación gradual puede ser más apropiada para otros. En todos los casos, el periodo de superposición en la administración de ambos antipsicóticos debe ser mínimo. Para pasar desde un tratamiento antipsicótico de depósito a quetiapina, se recomienda sustituir la siguiente inyección del antipsicótico por quetiapina.

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

*Incremento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia:* los pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con antipsicóticos presentan un aumento del riesgo de muerte, en comparación con los no tratados. La quetiapina no está aprobada para el tratamiento de los pacientes con psicosis relacionada a demencia.

**Empeoramiento Clínico y Riesgo Suicida:** Los pacientes (adultos y pediátricos) con Trastorno Depresivo Mayor, pueden experimentar empeoramiento de su depresión y/o emergencia de ideación suicida y conducta suicida (suicidabilidad) o cambios inusuales en su conducta, estén o no bajo tratamiento antidepresivo, y este riesgo puede persistir hasta que la remisión significativa ocurra. El suicidio es un riesgo conocido en la depresión y otros trastornos psiquiátricos, y estos desórdenes por sí mismos son los predictores más fuertes de suicidio. Los antidepresivos, podrían jugar un rol en el empeoramiento de la depresión y la emergencia de suicidabilidad, en ciertos pacientes durante la fase temprana de tratamiento. Ensayos clínicos de corto plazo, controlados con placebo, de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), mostraron que estas drogas aumentan el riesgo de pensamiento y conducta suicida (suicidabilidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (edades de 18 a 24 años) con Trastorno Depresivo Mayor y otros trastornos psiquiátricos. Por otro lado, estudios de terapéutica a corto plazo no mostraron un incremento en el riesgo de suicidabilidad con antidepresivos respecto de placebo en adultos mayores de 24 años. Por el contrario, existe una reducción del riesgo de suicidabilidad con el uso de antidepresivos respecto de placebo en adultos mayores de 65 años.

En estudios randomizados y controlados, en niños, adolescentes y adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otros trastornos psiquiátricos, se observó una considerable diferencia en el riesgo absoluto de suicidabilidad entre drogas, pero una tendencia al incremento en los pacientes más jóvenes para la mayoría de las drogas estudiadas.

Se describieron diferencias en el riesgo absoluto de suicidabilidad en las diferentes indicaciones registrándose la mayor incidencia para el Trastorno Depresivo Mayor. No ocurrieron suicidios en la población pediátrica. Se describieron suicidios en ensayos de adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a cualquier conclusión acerca

del efecto de la droga sobre el suicidio. Se desconoce si el riesgo de suicidabilidad se extiende a largo plazo, más allá de varios meses. Sin embargo hay sustancial evidencia, obtenida a partir de estudios de mantenimiento en adultos con depresión, de que el uso de antidepresivos puede demorar la recurrencia de depresión.

Todos los pacientes tratados con antidepresivos para cualquier indicación deben ser monitoreados apropiadamente y observados estrechamente en busca de signos o síntomas de empeoramiento clínico, suicidabilidad y cambios inusuales en la conducta, especialmente durante los meses iniciales de tratamiento con una droga, o en el momento del cambio de dosis, ya sea incremento o descenso.

Los siguientes síntomas, ansiedad, agitación, ataque de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía y manía, han sido reportados en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos para Trastorno Depresivo Mayor, como así también para otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas. Aunque una relación causal entre la emergencia de tales síntomas y el empeoramiento de depresión y/o la emergencia de impulsos suicidas no ha sido establecida, hay preocupación de que tales síntomas puedan representar suicidabilidad emergente.

Se debe considerar cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en pacientes cuya depresión empeora persistentemente o en quienes estén experimentando suicidabilidad emergente o síntomas que pueden ser precursores de depresión o suicidabilidad, especialmente si estos síntomas son severos, de inicio abrupto, o no estaban presentes entre los síntomas iniciales del paciente. Los familiares y cuidadores de pacientes que están siendo tratados con antidepresivos para Trastorno Depresivo Mayor y otras indicaciones, ambas psiquiátricas y no psiquiátricas, deben ser alertados acerca de la necesidad de monitorear a los pacientes por la emergencia de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en la conducta y los otros síntomas anteriormente descriptos, como así también emergencia de suicidabilidad, y reportar tales síntomas inmediatamente a los profesionales de la salud. Tal monitoreo debe incluir observación diaria de sus familias y cuidadores a cargo.

La posibilidad de intento de suicidio es inherente al Trastorno Bipolar o la Esquizofrenia y la supervisión estrecha del tratamiento con drogas debe ser realizada en pacientes de alto riesgo.

La prescripción de **QTP**, debe ser realizada por la menor cantidad de comprimidos consistente con el buen manejo del paciente, con el objeto de reducir el riesgo de sobredosis.

*Exploración del paciente en busca de Trastorno Bipolar:* un Episodio Depresivo Mayor puede ser la presentación inicial de un Trastorno Bipolar. En términos generales se considera (aunque no se ha establecido mediante estudios controlados) que el tratamiento de tal episodio con un antidepresivo como monoterapia puede aumentar la posibilidad de precipitación de un episodio maníaco/mixto en pacientes con riesgo de Trastorno Bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar un tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser examinados adecuadamente para determinar si están en situación de riesgo de padecer un Trastorno Bipolar; tal examen debe incluir una historia psiquiátrica detallada, que incluya antecedentes familiares de suicidio, bipolaridad y depresión. Se debe tener en cuenta que la quetiapina se encuentra aprobada para el tratamiento de la depresión bipolar en adultos.

*Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM):* Se ha reportado un complejo sintomático potencialmente fatal llamado síndrome neuroleptico maligno, en asociación con la administración de drogas antipsicóticas, incluyendo quetiapina. Raros casos de SNM han sido reportados con el uso de quetiapina.

Las manifestaciones clínicas del síndrome neuroleptico maligno son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso irregular, taquicardia, alteración de la presión sanguínea, diaforesis y disritmia cardíaca). Síntomas adicionales pueden incluir creatinfosfoquinasa elevada, mioglobinuria (rhabdomiólisis) y falla renal aguda.

La evaluación diagnóstica de pacientes con este síndrome es complicada. Es importante excluir casos en los que la presentación clínica incluya tanto enfermedad médica seria (ej.; neumonía, infección sistémica) como un síndrome extrapiramidal mal tratado o sin tratar.

Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad colinérgica central, golpe de calor, fiebre por drogas y patología primaria del sistema nervioso central.

El manejo médico del síndrome neuroleptico maligno incluye: 1) discontinuación inmediata de las drogas antipsicóticas y otras drogas no esenciales para la terapéutica actual, 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico y 3) tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante, para lo cual existe tratamiento específico. No hay acuerdo general acerca del tratamiento farmacológico específico para el síndrome neuroleptico maligno.

Si un paciente requiere tratamiento con drogas antipsicóticas, luego de la recuperación del síndrome neuroleptico maligno, la reintroducción potencial de un tratamiento farmacológico, debe ser cuidadosamente considerada. El paciente debe ser cuidadosamente monitoreado, teniendo en cuenta que se han reportado



recurrencias del síndrome neuroléptico maligno.

**Hiperglucemia y Diabetes Mellitus:** En pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina, se han reportado casos de hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y anomalías de la glucosa es complicada por la posibilidad de un incremento del riesgo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y el incremento de la incidencia de diabetes en la población general. Debido a esto, la relación entre el uso de drogas antipsicóticas atípicas y efectos adversos relacionados a la hiperglucemia, no está completamente entendida. Sin embargo estudios epidemiológicos, sugieren un incremento de la hiperglucemia emergente al tratamiento en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

El riesgo preciso para efectos adversos relacionados a hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos no está aún establecido.

Los pacientes con diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comienzan tratamiento con antipsicóticos atípicos, deben ser monitoreados regularmente por empeoramiento del control de la glucosa. Se debe realizar una glucemia en ayunas al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento, a los pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus (ej. Obesidad, historia familiar de diabetes) que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos.

Los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, debe ser monitoreados por síntomas de hiperglucemia, incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con drogas antipsicóticas deberán realizarse un dosaje de glucosa en ayunas.

En algunos casos, la hiperglucemia se ha resuelto con la discontinuación del antipsicótico, sin embargo algunos pacientes requieren tratamiento antihiperbético a pesar de la discontinuación de la droga.

**Hiperlipidemia:** Se han observado alteraciones de los lípidos séricos con el uso de quetiapina, por lo que se recomienda el monitoreo clínico, incluyendo evaluaciones basales y seguimientos periódicos de los lípidos.

**Aumento de peso:** Se ha observado aumento de peso en ensayos clínicos, por lo que el peso de los pacientes deberá ser regularmente monitoreado durante el tratamiento. Durante los estudios clínicos, se ha observado en algunos pacientes, un empeoramiento de más de un parámetro metabólico de peso, glucosa plasmática y lípidos. Los cambios en estos parámetros deberán manejarse según el requerimiento clínico apropiado. **Diskinesia tardía:** Un síndrome de movimientos involuntarios diskinéuticos, potencialmente irreversibles pueden desarrollarse en pacientes tratados con drogas antipsicóticas, incluido quetiapina.

Aunque la prevalencia de este síndrome es más alta en ancianos, especialmente mujeres, es imposible predecir, al inicio del tratamiento, qué paciente podría desarrollarlo. El riesgo de desarrollar diskinesia tardía y la probabilidad de que esta sea irreversible, estaría relacionado con el aumento de la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total de drogas antipsicóticas administradas al paciente. Sin embargo, aunque en mucho menor grado, se han descrito diskinesias tardías después de tratamientos breves y con bajas dosis, e incluso con la discontinuación del tratamiento.

No existe un tratamiento establecido para las diskinesias tardías, aunque el síndrome pueda remitir, parcial o completamente, si el tratamiento antipsicótico es suspendido. El tratamiento antipsicótico, por sí mismo, puede enmascarar los signos y síntomas del síndrome.

Dadas estas consideraciones, quetiapina, debe ser prescrita de modo tal que minimice el riesgo de ocurrencia de diskinesia tardía. El tratamiento con antipsicóticos crónicos, debe ser reservado para pacientes que sufren enfermedad crónica que (1) es conocida la respuesta a los antipsicóticos y (2) para quien una alternativa, igualmente efectiva, pero potencialmente más segura no esté disponible o sea apropiada. En pacientes que requieren tratamiento crónico, se deberá buscar la menor dosis y la más corta duración de tratamiento que produzcan una respuesta clínica satisfactoria.

Se debe valorar periódicamente la necesidad de tratamiento continuo. Si los signos y síntomas de diskinesia tardía aparecen en pacientes tratados con quetiapina, se debe considerar la discontinuación de la droga. Sin embargo algunos pacientes pueden requerir el tratamiento, a pesar de la presencia del síndrome. **Hipotensión Ortostática:** **QTP** puede inducir hipotensión ortostática asociada con somnolencia, taquicardia y en algunos pacientes síncope, especialmente durante el periodo inicial de titulación de la droga, probablemente reflejando sus propiedades antagonistas  $\alpha$ 1-adrenérgicas.

**QTP** debe ser utilizada con particular precaución, en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (historia de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que pueden predisponer a los pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicación antihipertensiva). El riesgo de hipotensión ortostática y síncope puede ser minimizado limitando la dosis inicial a 25 mg dos veces por día. Si la hipotensión ocurre durante la titulación de la droga, se debe retomar a la dosis previa en el esquema de titulación.

**Aumento de la tensión arterial en niños y adolescentes:**

En ensayos clínicos en niños y adolescentes con esquizofrenia o manía bipolar, se observaron incrementos de la tensión arterial sistólica y diastólica, por lo que deberá monitorizarse la tensión arterial al inicio del tratamiento y periódicamente.

**Leucopenia, Neutropenia, Agranulocitosis:** En ensayos clínicos y luego de la comercialización de quetiapina, se han reportado eventos de leucopenia/neutropenia temporalmente relacionados al uso de antipsicóticos atípicos, incluido quetiapina. También se ha reportado agranulocitosis, incluyendo casos fatales. Factores de riesgo posibles para leucopenia/neutropenia incluyen recuentos preexistentes bajos de glóbulos blancos e historia de leucopenia/neutropenia inducida por drogas. Pacientes con estos antecedentes deberán ser sometidos a recuentos sanguíneos completos frecuentemente durante los primeros meses de tratamiento y discontinuar la quetiapina ante la disminución del número de glóbulos blancos en ausencia de otros factores causales.

Pacientes con neutropenia deben ser cuidadosamente monitoreados por la presencia de fiebre, u otros síntomas o signos de infección y tratados con urgencia, si tales síntomas o signos ocurren. Los pacientes con severa neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos

< 1000/mm3), deben discontinuar **QTP** y realizar el seguimiento del hemograma hasta su recuperación.

**Cataratas:** El desarrollo de cataratas fue observado en asociación con el tratamiento con quetiapina en estudios de experimentación animal con perros. Se han observado cambios en el cristalino de los pacientes durante el tratamiento prolongado, pero una relación causal no ha sido definitivamente establecida. Sin embargo se aconseja una evaluación oftalmológica antes del inicio de tratamiento y periódicamente cada 6 meses durante el tratamiento crónico.

**Prolongación del QT:** En estudios clínicos, el uso de quetiapina no estuvo asociado con aumentos persistentes del intervalo QT. Luego de la comercialización, ha habido reportes de prolongación del QT en pacientes que recibieron sobredosis de quetiapina, en pacientes con enfermedades concomitantes, y en pacientes que recibían drogas conocidas por causar disbalances electrolíticos o aumentar el intervalo QT.

Debe evitarse el uso de quetiapina en combinación con otros agentes conocidos por prolongar el intervalo QT: incluidos antiarrítmicos de clase IA (quinidina, procainamida), antiarrítmicos clase III (amiodarona, sotalol), antipsicóticos (ziprasidona, clorpromazina, tioridazina), antitubercios (gatifloxacina, moxifloxacina) y otras drogas conocidas por prolongar el intervalo QTc (pentamidina, metadona).

Quetiapina también deberá evitarse en circunstancias que puedan aumentar el riesgo de torsade des points y/o muerte súbita, incluyendo: 1) historia de arritmias cardíacas como bradicardia; 2) hipokalemia o hipomagnesemia; 3) uso concomitante de otras drogas que prolonguen el intervalo QT; y 4) presencia de prolongación congénita del intervalo QTc.

Deberá observarse también precaución cuando se prescriba quetiapina a pacientes con riesgo aumentado de prolongación del QT (enfermedad cardiovascular, historia familiar de prolongación del QT, ancianos, insuficiencia cardíaca congestiva e hipertrofia cardíaca).

**Convulsiones:** Al igual que con otros antipsicóticos, Quetiapina debe ser cuidadosamente utilizada en pacientes con historia de convulsiones o con condiciones que pueden disminuir el umbral convulsivo como la enfermedad de Alzheimer. Las condiciones que disminuyen el umbral convulsivo pueden ser más prevalentes en poblaciones de 65 años o mayores.

**Hipotiroidismo:** Durante los ensayos clínicos con quetiapina se observó una disminución relacionada a la dosis en la tiroxina libre (T4) del 20% aproximadamente, en el pico más alto del rango terapéutico; fue máxima en las primeras 6 semanas de tratamiento y no progresó durante la terapia crónica.

Generalmente los cambios en los valores tiroideos no tuvieron significancia clínica. En la mayoría de los casos, el cese del tratamiento con quetiapina fue asociado a una reversión de los efectos sobre la T4 libre y total, independientemente de la duración del tratamiento.

**Hiperprolactinemia:** En ensayos clínicos de quetiapina en adultos, la incidencia de desvíos en los niveles de prolactina a valores clínicamente significativos ocurrió en el 3,6% de los pacientes tratados con quetiapina comparados con el 2,6% de placebo. Al igual que otras drogas que antagonizan los receptores de dopamina D2, quetiapina eleva los niveles de prolactina en algunos pacientes y la elevación puede persistir durante la administración crónica.

La hiperprolactinemia, independientemente de la etiología, puede suprimir el eje hipotálamico GnRH resultando en reducción de la secreción de gonadotropina hipofisaria. Esto, podría inhibir la función reproductiva, afectando la esteroidogénesis gonadal en pacientes varones y mujeres.

Galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia han sido reportadas en pacientes recibiendo compuestos que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia a largo plazo cuando se asocia con hipogonadismo, puede conducir a una disminución de la densidad ósea en mujeres y hombres.

Estudios de investigación en cultivos celulares indican que aproximadamente un tercio de los cánceres humanos son dependientes de prolactina in vitro, un hecho de potencial importancia si la prescripción de estas drogas es considerada en un paciente con cáncer de mama diagnosticado previamente.

No hay ensayos clínicos ni estudios epidemiológicos a la fecha que muestren una asociación entre administración crónica de esta clase de drogas y tumorigénesis en humanos, pero la evidencia disponible es limitada para ser definitivamente concluyente. **Elevación de transaminasas:** Elevaciones reversibles, transitorias y asintomáticas en las transaminasas séricas (primariamente la ALT), han sido reportadas.

Estas elevaciones de las enzimas hepáticas, generalmente ocurren dentro de las primeras 3 semanas de tratamiento con la droga y se normalizan a los valores basales previos al estudio y bajo tratamiento con la droga.

En depresión bipolar, la proporción de pacientes con elevación de transaminasas > 3 veces el límite superior del rango de referencia normal en ensayos controlados con placebo de ocho semanas fue de 1 % para Quetiapina vs. 2 % para placebo. En estudios de esquizofrenia fue de 6 % para Quetiapina vs. 1 % para placebo.

**Interferencia con la performance cognitiva y motora:** Teniendo en cuenta que la somnolencia es un efecto adverso reportado con quetiapina, se debe advertir a los pacientes el riesgo de somnolencia, especialmente durante los primeros 3 a 5 días de titulación inicial.

Se debe tener precaución, acerca de realizar cualquier actividad, que requiera alerta mental tal como manejar un vehículo u operaciones riesgosas, hasta estar razonablemente seguros que la terapia con quetiapina no los afecta adversamente. **Priapismo:** Aunque no se ha establecido una relación causal entre el uso de quetiapina y priapismo; éste se ha reportado para otras drogas con efecto bloqueante  $\alpha$ -adrenérgico, y es posible que quetiapina comparta esta capacidad. El priapismo severo puede requerir intervención quirúrgica.

**Regulación de la temperatura corporal:** Aunque no ha sido reportado para quetiapina, la pérdida del control en la reducción de la temperatura corporal total ha sido reportada para los agentes antipsicóticos.

Se debe observar precaución cuando se prescriba quetiapina a pacientes con condiciones que contribuyan a la elevación de la temperatura corporal, como ejercicio extenuante, exposición a calor extremo, tratamiento coexistente con medicación anticolinérgica o estado de deshidratación.

**Disfagia:** La dismotilidad esofágica y la aspiración han sido asociadas con el uso de drogas antipsicóticas. La neumonía aspirativa es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes ancianos, en particular aquellos con Alzheimer avanzado. Las drogas antipsicóticas debieran ser usadas cuidadosamente en pacientes con riesgo de neumonía aspirativa.

**Uso en pacientes con Enfermedades concomitantes:** Quetiapina no ha sido evaluada o utilizada en pacientes con historia de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Teniendo en cuenta el riesgo de hipotensión ortostática con quetiapina se debe tener precaución en pacientes cardíacos.

**Suspensión de la droga:** Síntomas agudos de retiro, tales como náuseas, vómitos e insomnio han sido descritos luego del cese abrupto de antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina; por lo que se aconseja la suspensión gradual de la droga.

**Abuso y Dependencia:** Quetiapina ha sido sistemáticamente estudiada, en animales o humanos, por el potencial de generar abuso, tolerancia o dependencia psíquica. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente si existe historia de abuso de drogas y tales pacientes deben ser observados estrechamente por signos de uso no adecuado o abuso de Quetiapina, ej. desarrollo de tolerancia, incremento de dosis, o conductas de búsqueda de la droga.

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El uso concomitante de quetiapina con inductores de enzimas hepáticas, tales como carbamazepina, puede reducir considerablemente la exposición sistémica a quetiapina. Según la respuesta clínica, puede ser necesario considerar la posibilidad de aumentar la dosis de **QTP** cuando se lo administra concomitantemente con un inductor de enzimas hepáticas.

Durante la administración concomitante de fármacos inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como los antimicóticos azólicos y los antibióticos macrólidos), las concentraciones plasmáticas de quetiapina pueden ser significativamente mayores a las observadas en los estudios clínicos. En consecuencia, se deberán administrar dosis inferiores de **QTP**. Se deberá considerar especialmente a los pacientes ancianos o debilitados. La relación riesgo-beneficio requiere consideración individual para cada paciente.

En vista de que los efectos fundamentales de quetiapina se ejercen sobre el sistema nervioso central, debe tenerse precaución al combinar **QTP** con medicamentos de acción central y al alcohol.

Cuando se administró quetiapina en forma concomitante con litio, no se modificó la farmacocinética de éste último.

La farmacocinética de quetiapina no fue alterada en forma significativa al ser administrada con los antipsicóticos risperidona o haloperidol. Sin embargo, administrar quetiapina con tioridazina causó aumento en la depuración de quetiapina.

Quetiapina no dio lugar a una inducción de los sistemas de enzimas hepáticas que intervienen en el metabolismo de la antiipirina.

La administración concomitante de quetiapina y otro inductor de las enzimas microsomas, fenitoína, también provocó aumentos de la depuración de quetiapina. En pacientes que reciben en forma concomitante quetiapina y fenitoína u otros inductores de las enzimas hepáticas (por ej. carbamazepina, barbitúricos, rifampicina) puede ser necesario aumentar las dosis de quetiapina para mantener el control de los síntomas psicotícos. Al contrario, puede ser necesario disminuir la dosis de quetiapina si se suspende la administración de estos fármacos y se los reemplaza por un medicamento no inductor (por ejemplo, valproato sódico).

La **CYP3A4** es la principal enzima del citocromo P450 que interviene en el metabolismo de la quetiapina. La farmacocinética de la quetiapina no se modificó después de la administración concomitante con cimetidina, conocido inhibidor de las enzimas del P450.

La farmacocinética de quetiapina no fue significativamente modificada al ser administrada simultáneamente con los antidepresivos imipramina (conocido inhibidor de la enzima CYP2D6) o fluoxetina (conocido inhibidor de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6).

No obstante, se recomienda precaución al administrar quetiapina concomitantemente con inhibidores potentes de CYP3A4 (tales como los antimicóticos azólicos y los antibióticos macrólidos).

Al ser administrados conjuntamente, los parámetros farmacocinéticos del valproato de sodio y de quetiapina no se alteraron.

**Embarazo y lactancia:** No se han establecido la seguridad y la eficacia de quetiapina durante el embarazo humano. Por lo tanto, sólo debe usarse **QTP** durante el embarazo si los beneficios esperados justifican los riesgos potenciales.

Se desconoce el grado de excreción de quetiapina en la leche humana. En consecuencia, debe recomendarse a las mujeres que eviten la lactancia durante el tratamiento con quetiapina.

## REACCIONES ADVERSAS

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

Los siguientes eventos adversos ocurrieron en al menos el 1 %, y en mayor medida que con placebo, de los pacientes tratados con quetiapina:

**Generales:** Cefalea. Astenia. Dolor abdominal. Dolor de espalda. Fiebre. Dolor torácico.

**Cardiovasculares:** Hipotensión ortostática. Taquicardia. Hipertensión.

**Digestivas:** Constipación. Sequedad bucal. Dispepsia. Diarrea. Aumento de  $\gamma$ -GT.

**Hematológicas:** Leucopenia.

**Trastornos metabólicos y nutricionales:** Aumento de GPT. Aumento de GOT. Aumento de peso.

**Musculoesqueléticas:** Mialgia.

**Sistema nervioso:** Somnolencia. Mareos. Ansiedad.

**Sistema respiratorio:** Rinitis.

**Piel y faneras:** rash. Piel seca.

**Sentidos especiales:** Dolor de oído.

**Urogenitales:** Infección del tracto urinario.

Los eventos adversos cuya incidencia con quetiapina fue igual o menor que con placebo fueron los siguientes: dolor, infección, hostilidad, lesiones accidentales, hipotensión, náusea, vómito, agitación, insomnio, nerviosismo, acatisia, hipertonia, temblor, depresión, parestesia, faringitis, amblopía.

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

Como otros antipsicóticos que bloquean los receptores adrenérgicos  $\alpha$ 2, quetiapina puede causar hipotensión ortostática, asociada con mareo, taquicardia y en algunos pacientes, con síncope, en particular durante el periodo inicial de ajuste de la dosis. Se ha comunicado raramente priapismo en pacientes tratados con quetiapina.

Al igual que con otros antipsicóticos, se ha informado raramente la aparición de síndrome maligno neuroléptico en pacientes tratados con quetiapina.

Como con otros antipsicóticos, se han observado leucopenia y/o neutropenia en pacientes tratados con Quetiapina. No se reportaron casos de neutropenia severa persistente o de agranulocitosis en los estudios clínicos controlados con quetiapina. La resolución de la leucopenia y/o la neutropenia se produjo tras la supresión del tratamiento con quetiapina. Entre los posibles factores de riesgo para leucopenia y/o neutropenia se incluye un bajo recuento de fármacos. Ocasionalmente se ha observado eosinofilia.

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

Se han registrado aumentos asintomáticos de las concentraciones séricas de transaminasas (GOT, GPT) o  $\gamma$ -GT en algunos pacientes tratados con quetiapina. Estos aumentos generalmente fueron reversibles sin que fuera necesario interrumpir el tratamiento.

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

El tratamiento con quetiapina produjo ligeras disminuciones relacionadas con la dosis de los niveles de hormonas tiroideas, en particular T4 total y T4 libre. La disminución de T4 total y T4 libre fue máxima durante las primeras 2 a 4 semanas de tratamiento con quetiapina, sin una mayor reducción durante el tratamiento a largo plazo. No se observó evidencia de cambios significativos en la concentración de TSH a lo largo del tratamiento. En casi todos los casos, la interrupción del tratamiento con quetiapina se asoció con reversión de los efectos sobre T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento.

Al igual que con otros antipsicóticos, quetiapina puede causar prolongación del intervalo QTc, pero en estudios clínicos, esto no se asoció con aumentos persistentes.

## SOBREDOSIFICACIÓN

En los estudios clínicos la experiencia disponible acerca de sobredosis con quetiapina es escasa. Se han ingerido dosis estimadas de hasta 20 g; no se registraron decesos y los pacientes se recuperaron sin secuelas.En general, los signos y síntomas corresponden a una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del medicamento, es decir, somnolencia, sedación, taquicardia e hipotensión. No existe un antídoto específico para quetiapina. En casos de intoxicación severa, debe considerarse la posibilidad de que otros medicamentos estén implicados, por lo que se recomienda la aplicación de procedimientos médicos intensivos, tales como establecer y mantener vías respiratorias abiertas, garantizar una oxigenación y ventilación adecuadas y supervisar y apoyar el aparato cardiovascular. Debe mantenerse estrecho control médico hasta que el paciente se recupere.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4562-6666 / 2247; Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

## PRESENTACIONES

**QTP 25:** Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**QTP 100:** Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**QTP 200:** Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.**

Industria Argentina.

**Venta bajo receta archivada. PSI IV**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.380.

Directora Técnica: Viviana S. Rivas, Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado en José E. Rodó 6424, C1440AAKJ, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fecha de última actualización: Marzo de 2012.

**MANTEGER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.**

📞 Información al consumidor 4346-9910 / 0810-333-5431

Investi Farma S.A.

Lisandro de la Torre 2160,

C1440ECW Ciudad Autónoma de Buenos Aires

INVESTI



B 1256901841  
IN1455 0716  
14/L98