

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QUETIAPINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
DEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
09 NOV 2017	
N° Ref.:	MT856930/17
N° Registro:	F-12494/17
Firma Profesional:	

COMPOSICION Y PRESENTACION:**QUETIDIN Comprimidos Recubiertos 25 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Quetiapina (como fumarato) 25 mg

Excipientes: ~~Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio, povidona, dióxido de silicio coloidal, fosfato dibásico de calcio dihidrato, talco, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo.~~ (Incorporar listado cualitativo de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario)**QUETIDIN Comprimidos Recubiertos 100 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Quetiapina (como fumarato) 100 mg

Excipientes: ~~Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio, povidona, dióxido de silicio coloidal, fosfato dibásico de calcio dihidrato, talco, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo.~~ (Incorporar listado cualitativo de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario)**QUETIDIN Comprimidos Recubiertos 200 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Quetiapina (como fumarato) 200 mg

Excipientes: ~~Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio, povidona, dióxido de silicio coloidal, fosfato dibásico de calcio dihidrato, talco, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio.~~ (Incorporar listado cualitativo de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario)**QUETIDIN Comprimidos Recubiertos 300 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Quetiapina (como fumarato) 300 mg

Excipientes: ~~Celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio, povidona, dióxido de silicio coloidal, fosfato dibásico de calcio dihidrato, talco, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio.~~ (Incorporar listado cualitativo de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario)

Envases de xx comprimidos recubiertos.

CLASIFICACION FARMACOLOGICA:

Antipsicótico.

Código ATC: N05AH04

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QUETIAPINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg****FARMACOLOGIA:**

El mecanismo de acción exacto por el cual la quetiapina ejerce su efecto antipsicótico es desconocido. Sin embargo, este efecto podría ser mediado a través del antagonismo de los receptores de dopamina tipo 2 (D_2) y de los receptores de serotonina tipo 2 ($5-HT_2$).

La quetiapina es un antagonista de los receptores de serotonina $5-HT_{1A}$ y $5-HT_2$, dopamina D_1 y D_2 , histamina H_1 y de los receptores α_1 y α_2 -adrenérgicos.

La quetiapina no tiene una afinidad significativa por los receptores muscarínicos colinérgicos o por los benzodiazepínicos. La somnolencia e hipotensión ortostática asociada con el uso de quetiapina puede ser explicada por su antagonismo con los receptores de la histamina H_1 y α_1 -adrenérgicos.

FARMACOCINETICA:

La farmacocinética de la quetiapina es lineal dentro del rango de dosis clínica de 50-600 mg al día y es similar en ambos sexos y en fumadores y no fumadores.

La actividad de la quetiapina fumarato se debe principalmente a la droga madre. La farmacocinética después de la administración de dosis múltiples de quetiapina es proporcional a la dosis, dentro del rango de dosis clínica propuesto, y su acumulación es predecible en el régimen de dosis múltiple. La eliminación de la quetiapina es principalmente vía metabolismo hepático, con una vida media de eliminación terminal promedio de aproximadamente 6 horas, dentro del rango de dosis clínica propuesto. Se espera que las concentraciones al estado estacionario sean alcanzadas dentro de 2 días de dosificación. Es poco probable que la quetiapina interfiera con las drogas metabolizadas por las enzimas citocromo P450.

La quetiapina fumarato se absorbe rápidamente después de la administración oral, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas en 1,5 horas. La biodisponibilidad de la quetiapina es levemente afectada por la administración conjunta con los alimentos, con un aumento de los valores $C_{máx}$ y AUC de 25 y 15%, respectivamente.

La quetiapina se distribuye ampliamente en todo el cuerpo con un volumen de distribución aparente de 10 ± 4 L/kg. Su unión a las proteínas plasmáticas es del 83% a concentraciones terapéuticas. In vitro, la quetiapina no afecta la unión de la warfarina o diazepam a la albúmina plasmática humana. A su vez, ni la warfarina ni el diazepam alteraron la unión de la quetiapina.

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

La quetiapina es extensamente metabolizada por el hígado. Las principales vías metabólicas son la sulfoxidación, cuyos estudios in vitro indican que es mediada por la isoenzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4), y la oxidación. Los principales metabolitos de la quetiapina son farmacológicamente inactivos.

El clearance oral de la quetiapina fue reducido en un 40% en pacientes ancianos (≥ 65 años, $n=9$) comparado con pacientes jóvenes ($n=12$), por lo que en este caso puede ser necesario el ajuste de dosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

QUETIAPINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

INDICACIONES:

- ~~Tratamiento agudo y de mantención de la esquizofrenia.~~
- ~~Trastorno bipolar incluyendo: Episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar, episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar.~~
- ~~Tratamiento de mantención del trastorno bipolar en combinación con litio o divalproato ácido de sodio.~~

Está indicado para el tratamiento de:

- Esquizofrenia.
- Episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar.
- Episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar.
- Prevención de recurrencias en tratamiento de mantención de desorden bipolar (episodios maníacos, mixtos o depresivos) en combinación con litio o valproato.

La eficacia de la quetiapina a largo plazo, es decir, por más de 6 semanas, no ha sido sistemáticamente evaluada en estudios clínicos controlados. Por lo tanto, el médico que elija el uso de este medicamento para períodos prolongados de tratamiento, debe reevaluar periódicamente la eficacia a largo plazo del fármaco para cada paciente en particular.

POSOLOGIA:

Vía de administración: Oral. La quetiapina puede ser administrada con o sin los alimentos, con el estómago lleno o vacío. Los alimentos aumentan levemente la absorción de quetiapina.

Dosis habitual en adultos:

Tratamiento de la esquizofrenia: La quetiapina se debe administrar dos veces al día.

~~Inicialmente 25 mg (base) dos veces al día en el Día 1, con incrementos de 25 a 50 mg dos ó tres veces al día en los Días 2 y 3, hasta un rango de dosis de 300 a 400 mg base al día, en dosis divididas administradas 2 ó 3 veces al día desde el cuarto el Día 4 al séptimo día. Se pueden realizar ajustes de dosis adicionales en incrementos o decrementos de 25 ó 50 mg (base) 2 veces al día a intervalos no menores de 2 días. Algunos pacientes pueden requerir tan poco como 150 mg al día. El rango de dosis recomendado es 150 a 750 mg al día.~~

~~Límite de prescripción usual en adultos: 800 mg 750 mg (base) al día.~~

Esquema de dosis recomendada

Día	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Quetiapina	25 mg/2 veces al día)	50 mg/2 veces al día)	100 mg/2 veces al día)	(150 a 200 mg/2 veces al día

A partir del día 4 hacia adelante, la dosis se debe titular al rango usual de la dosis efectiva de 300 a 450 mg/día. Sin embargo, esto se puede ajustar, dependiendo de la respuesta y tolerabilidad clínica del paciente individual, dentro del rango de 150 a 750 mg.

~~Tratamiento agudo de los episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar, como monoterapia o terapia adyuvante de litio o divalproato ácido de sodio:~~

La quetiapina se debe administrar dos veces al día.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QUETIAPINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

La dosis diaria **total** al inicio de la terapia es 100 mg ~~dos veces al día~~ en el Día 1, 200 mg ~~dos veces al día~~ en el Día 2, 300 mg ~~dos veces al día~~ en el Día 3, ~~hasta y~~ 400 mg ~~dos veces al día~~ en el Día 4. Se pueden realizar ajustes de dosis adicionales hasta 800 mg al día desde el Día 6 en incrementos no mayores de 200 mg al día. Los datos indican que la mayoría de los pacientes responden a dosis entre 400 mg al día a 800 mg al día. No se ha evaluado la seguridad de dosis sobre 800 mg al día.

Tratamiento ~~agudo~~ de episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar:

La quetiapina se debe administrar una vez al día, en la noche, hasta alcanzar 300 mg al día en el día 4.

Esquema de dosis recomendada

Día	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Quetiapina	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg

~~Tratamiento de mantención~~ Prevención de recurrencias del trastorno bipolar en combinación con litio o divalproato ácido de sodio:

~~Administrar una dosis total de 400 a 800 mg al día como terapia adyuvante a litio o divalproato ácido de sodio. Generalmente, en la fase de mantención, los pacientes continúan con la misma dosis a la cual fueron estabilizados.~~

Los pacientes que han respondido a quetiapina en terapia combinada con estabilizadores del ánimo (litio o valproato) para el tratamiento de desorden bipolar agudo deben continuar la terapia con quetiapina con la misma dosis. La dosis de quetiapina puede ser reajustada dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad individual del paciente dentro del rango de dosis de 400mg a 800mg/día.

Los pacientes que han respondido a la quetiapina para el tratamiento de desorden bipolar agudo deben continuar la terapia con quetiapina con el mismo régimen de dosis. La dosis de la quetiapina puede ser reajustada dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad individual del paciente dentro del rango de dosis de 300mg a 800mg/día.

Límite de prescripción usual Dosis máxima en adultos: 800 mg al día.

Poblaciones especiales:

~~Dosis pediátrica habitual:~~ **Niños y adolescentes:** La seguridad y eficacia no han sido establecidas.

Modificaciones de la dosis en pacientes ancianos:

Como con otros antipsicóticos, la quetiapina deberá emplearse con precaución en ancianos y en pacientes debilitados o con predisposición a la hipotensión, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. Puede ser necesario que la velocidad de ajuste de dosis sea más lenta y que la dosis terapéutica diaria sea menor que la empleada en los pacientes más jóvenes, dependiendo de la respuesta clínica y tolerancia de cada paciente. El clearance plasmático medio de la quetiapina se redujo en un 30-50% en los sujetos ancianos en comparación con los pacientes más jóvenes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QUETIAPINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg***Disfunción renal:*

No se requiere ajuste posológico en pacientes con disfunción renal leve a moderada.

Modificaciones de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática:

La quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, por lo tanto, la quetiapina se empleará con precaución en pacientes con disfunción hepática conocida, especialmente durante el período inicial de tratamiento. Los pacientes con disfunción hepática 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 tolerancia de cada paciente.

Nota:

Se debe considerar una velocidad más lenta de ajuste de dosis y una dosis final menor en los pacientes geriátricos y en los pacientes con daño hepático, predisposición a la hipotensión u otra condición de riesgo.

Un estudio de dosis-respuesta no evidenció que dosis superiores a 300 mg (base) al día fueran más eficaces que una dosis de 300 mg (base) al día.

Cuando la terapia con quetiapina es reanudada en un paciente que ha discontinuado el medicamento por más de 1 semana, se debe seguir el esquema de ajuste inicial. Si la discontinuación ha sido por menos de 1 semana, la quetiapina puede ser reanudada a la dosis de mantención previa.

~~Ya que la posibilidad de suicidio es inherente a la esquizofrenia, los pacientes no deben tener acceso a grandes cantidades de quetiapina. Para reducir el riesgo de sobredosis, se debe suministrar al paciente la cantidad más pequeña de medicamento, necesaria para el manejo satisfactorio de la enfermedad.~~

Modificaciones de la dosis cuando se usa con inhibidores CYP3A4:

~~La dosis de quetiapina se debe reducir a 1/6 de la dosis original cuando se coadministra con un inhibidor CYP3A4 potente (p. ej., ketoconazol, itraconazol, indinavir, ritonavir, nefazodona, etc.) Cuando el inhibidor CYP3A4 es discontinuado la dosis de quetiapina deberá ser aumentada 6 veces.~~

Durante la administración concomitante de fármacos que son los inhibidores potentes de la CYP3A4 (tales como antimicóticos azoles y antibióticos macrólidos), las concentraciones plasmáticas de quetiapina pueden ser significativamente más altas que las observadas en pacientes en estudios clínicos. Como consecuencia de esto, se deberán utilizar dosis más bajas de quetiapina. Se deberá tener una consideración especial en pacientes ancianos y debilitados. Se deberá considerar la tasa de riesgo/beneficio en una base individual en todos los pacientes.

Modificaciones de la dosis cuando se usa con inductores CYP3A4:

~~La dosis de quetiapina se debe aumentar hasta 5 veces de la dosis original cuando se usa en combinación con un tratamiento crónico (p. ej., mayor a 7-14 días) de un potente inductor CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan, etc.) La dosis debe ser titulada en base a la respuesta clínica y tolerancia del paciente individual.~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QUETIAPINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

~~Cuando el inductor CYP3A4 es discontinuado, la dosis de quetiapina debe ser reducida al nivel original dentro de 7 a 14 días.~~

El uso concomitante de quetiapina con inductores de las enzimas hepáticas tales como carbamazepina puede disminuir substancialmente la exposición sistémica a quetiapina. Dependiendo de la respuesta clínica, es posible que se deban considerar dosis más altas de quetiapina si se utiliza concomitantemente con un inductor de las enzimas hepáticas.

La eficacia de la quetiapina a largo plazo, es decir, por más de 6 semanas, no ha sido sistemáticamente evaluada en estudios clínicos controlados. Por lo tanto, el médico que elija el uso de este medicamento para períodos prolongados de tratamiento, debe re-evaluar periódicamente la eficacia a largo plazo del fármaco para cada paciente en particular.

CONTRAINDICACIONES:

Su uso se encuentra contraindicado en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la quetiapina o a los componentes de la formulación.

~~Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como inhibidores de las proteasas del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona.~~

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Embarazo: No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos que establezcan la seguridad y eficacia de la quetiapina durante el embarazo. Por lo tanto, este medicamento sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios esperados justifican los riesgos potenciales.
- Lactancia: La quetiapina se distribuye en la leche de los animales. No se sabe si la quetiapina se distribuye en la leche humana, por lo cual se recomienda que las mujeres suspendan la lactancia durante el uso de este medicamento.
- Pediatría: No hay información disponible sobre la relación existente entre la edad y los efectos de la quetiapina en los pacientes pediátricos. La seguridad y eficacia no han sido establecidas **en niños y adolescentes menores de 18 años.**
- Geriatria: No se han observado problemas geriátricos específicos que limiten el uso de la quetiapina en los pacientes de edad avanzada, según lo evidenciado en los estudios que han incluido pacientes mayores de 65 años de edad. Sin embargo, el clearance plasmático promedio de la quetiapina en los pacientes ancianos fue 30 a 50% menor que en los pacientes más jóvenes. Esto indica que podría ser necesaria una reducción de la dosis inicial y de los incrementos de dosis, así como un ajuste de dosis más lento.
- Disfunción hepática y disfunción renal severa: Estas condiciones pueden provocar concentraciones plasmáticas más altas de quetiapina. Pueden ser necesarios ajustes de dosis, especialmente en el período de dosificación inicial.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QUETIAPINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

- Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente al trastorno bipolar y a la esquizofrenia, por lo cual la terapia medicamentosa debe ir acompañada de una estrecha supervisión de los pacientes de alto riesgo. Las prescripciones de quetiapina deben incluir la menor cantidad de comprimidos que sea adecuada para el buen manejo del paciente, con el objeto de reducir el riesgo de una sobredosis.

Los pacientes con trastorno depresivo mayor, pueden experimentar empeoramiento de su depresión y/o la aparición de pensamientos y comportamiento suicida o cambios inusuales de comportamiento, tanto si están o no tomando medicamentos antidepresivos, y este riesgo puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa.

Todos los pacientes en tratamiento con antidepresivos por cualquier indicación deben ser monitoreados adecuadamente y observados de cerca en cuanto al empeoramiento clínico, comportamiento suicida u otros cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses del transcurso de la terapia con medicamentos o cuando se realicen aumentos o disminuciones de la dosis.

En pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos por trastorno depresivo mayor, así como para otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, se han informado los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía. A pesar de ello no se ha establecido un nexo causal entre la aparición de estos síntomas y el agravamiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la preocupación de que tales síntomas podrían ser precursoras de la aparición del comportamiento suicida.

Se debería considerar la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluida la posible interrupción del medicamento, en pacientes cuya depresión se agrava persistentemente o que están experimentando comportamiento suicida.

- Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:
Los pacientes ancianos con psicosis asociada a demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos, presentaron una mayor mortalidad en comparación con el placebo en un meta-análisis de 17 ensayos realizados con antipsicóticos atípicos. En tales ensayos, la incidencia de mortalidad fue del 4,5% para los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos en comparación con 2,6 para los pacientes tratados con placebo. Aunque las causas de muerte fueron diversas, muchas de ellas fueron de naturaleza cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardíaca o muerte súbita) o infecciosas (p. ej., neumonía). Se debe evitar el uso de este tipo de medicamentos en pacientes con psicosis asociada a demencia.
- Trastornos metabólicos:
Los antipsicóticos han sido asociados con trastornos metabólicos. Estos incluyen, hiperglicemia/diabetes mellitus, dislipidemia y ganancia de peso.
 - *Hiperglicemia y diabetes mellitus*: En los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo la quetiapina, se ha informado hiperglicemia en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos y los trastornos en la glucosa es complicada por la posibilidad de aumento del riesgo de diabetes mellitus en los pacientes con

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QUETIAPINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

esquizofrenia y la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población general. Dados estos factores de confusión, no se comprende completamente la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las reacciones adversas relacionadas con la hiperglicemia.

Los pacientes con diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comiencen un tratamiento con antipsicóticos atípicos deberán ser estrechamente controlados con respecto al empeoramiento del control de la glucosa. Aquellos con factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus (p. ej., obesidad o con antecedentes familiares de diabetes) que inician un tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizarse pruebas de glucosa en sangre en ayunas, al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el mismo.

Todo paciente tratado con un antipsicótico atípico debe ser monitoreado respecto a la aparición de síntomas que sugieran hiperglicemia, incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollen síntomas de hiperglicemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizarse pruebas de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos la hiperglicemia se ha resuelto al suspender el antipsicótico atípico, no obstante, algunos pacientes requirieron la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de haber discontinuado este tipo de antipsicóticos.

- *Dislipidemia:* Se han observado alteraciones indeseables en los lípidos. Se ha informado aumentos del colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos y disminución del colesterol-HDL. Se recomienda un monitoreo clínico apropiado, incluyendo la realización de tests de lípidos en sangre, en ayunas y periódicamente durante el tratamiento.
- *Ganancia de peso:* Se debe monitorear regularmente el peso de los pacientes en tratamiento.
- *Discinesia tardía:* Al igual que con otros antipsicóticos, la quetiapina presenta la posibilidad de ocasionar discinesia tardía después de un tratamiento prolongado. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o de suspender la administración de quetiapina.
- *Síndrome neuroléptico maligno:* El tratamiento antipsicótico se ha asociado con el síndrome neuroléptico maligno. Sus manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de las concentraciones de creatinfosfoquinasa. En tal caso, debe suspenderse la administración de quetiapina y aplicarse un tratamiento médico adecuado.
- *Hipotensión:*

La quetiapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis, probablemente como reflejo de sus propiedades antagonistas α_1 -adrenérgicas. Se informó síncope en el 1% de los pacientes tratados con quetiapina en comparación con el 0,2% de los tratados con placebo y alrededor de 0,4% de los tratados con fármacos control activos. La hipotensión ortostática, los mareos y el síncope pueden provocar caídas.

La quetiapina debe ser empleada con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QUETIAPINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

insuficiencia cardíaca o alteraciones de la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predispongan a los pacientes a la hipotensión (deshidratación o hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos). El riesgo de hipotensión ortostática y síncope puede minimizarse mediante la limitación de la dosis inicial a 25 mg dos veces al día. Si se produce hipotensión durante la titulación de la dosis objetivo, es apropiado el retorno a la dosis previa en el esquema de titulación.

- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis se han informado con el uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo a la quetiapina. Los pacientes con recuento de glóbulos blancos bajo pre-existente o historia de leucopenia/neutropenia deben tener un monitoreo frecuente del recuento sanguíneo completo durante los primeros meses de tratamiento y la quetiapina debe ser discontinuada al primer signo de declinación del recuento de glóbulos blancos en ausencia de otras causas.
- Cataratas: Se ha observado en los pacientes cambios en la lente (cristalino) durante el tratamiento a largo plazo con quetiapina. Se recomienda examinar las lentes cuando se comienza el tratamiento y a intervalos de 6 meses durante el tratamiento crónico.
- Prolongación del intervalo QT: Se ha evidenciado aumentos en el intervalo QT en pacientes con sobredosis de quetiapina, enfermedades concomitantes y en aquellos que toman medicinas que causan desequilibrio electrolítico o aumento del intervalo QT. Se recomienda evitar el uso con medicamentos que aumenten el intervalo QT y en pacientes con factores de riesgo como enfermedad cardiovascular, historia familiar de prolongación del intervalo QT, pacientes ancianos con síndrome congénito de QT largo, hipokalemia, hipocalcemia o hipomagnesemia.
- Crisis epilépticas: En los estudios clínicos controlados, no se encontró una diferencia en la incidencia de crisis epilépticas entre los pacientes tratados con quetiapina o con placebo, no obstante, al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes epilépticos.
- Hipotiroidismo: Durante los estudios clínicos de quetiapina ocurrió una disminución de la tiroxina (T₄) libre y total.
- Hiperprolactinemia:

Al igual que otros fármacos que antagonizan los receptores D₂ de dopamina, la quetiapina eleva los niveles de prolactina en algunos pacientes y este aumento puede persistir durante la administración crónica. La hiperprolactinemia, independiente de la etiología, puede suprimir la GnRH hipotalámica, lo que reduce la secreción de gonadotropina pituitaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductora al alterar la esteroidogénesis gonadal en pacientes de ambos sexos. Se ha informado galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que recibieron compuestos que elevan la prolactina. La persistencia de hiperprolactinemia cuando se asocia con hipogonadismo puede conducir a una menor densidad ósea en sujetos de ambos sexos.

Experimentos con cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama humanos son dependientes de la prolactina *in vitro*, un factor de potencial importancia si se considera la prescripción de estos fármacos en un paciente con cáncer de mama detectado previamente. Como es común con los compuestos que aumentan la liberación de prolactina, se observó neoplasia de la glándula mamaria y las células de los islotes pancreáticos (adenocarcinomas mamarios, adenomas hipofisiarios

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QUETIAPINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

y pancreáticos) en estudios de carcinogenicidad realizados en animales. Hasta la fecha, ni los estudios clínicos ni los epidemiológicos realizados han demostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de fármacos y la tumorigénesis en humanos, pero la evidencia disponible es demasiado limitada como para ser concluyente.

- Posibilidad de deterioro cognitivo y motor:

La somnolencia fue el evento adverso informado con más frecuencia en los pacientes tratados con quetiapina.

Como la quetiapina tiene el potencial de alterar el juicio y las habilidades motoras, los pacientes deben tener cuidado al realizar actividades que requieran alerta mental como manejar vehículos u operar maquinaria peligrosa hasta que tengan la certeza razonable de que el tratamiento con quetiapina no los afecta negativamente. La somnolencia puede provocar caídas.

- Regulación de la temperatura corporal:

Si bien no se ha reportado con quetiapina, la alteración de la capacidad del organismo para reducir la temperatura corporal central se ha atribuido a los agentes antipsicóticos. Se aconseja precaución al prescribir quetiapina a pacientes que experimenten condiciones que puedan contribuir a un alza de la temperatura corporal central, p. ej., ejercicios extenuantes, exposición a calor extremo, recibir concomitantemente medicamentos anticolinérgicos o estar expuesto a deshidratación.

- Disfagia:

El uso de antipsicóticos se ha asociado a la alteración de la movilidad esofágica y aspiración. La neumonía aspirativa es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada, en particular, los que padecen demencia tipo Alzheimer avanzada. La quetiapina, al igual que otros fármacos antipsicóticos, debe usarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía aspirativa.

- ~~— Cáncer de mamas o antecedentes de cáncer de mamas: Aunque no se ha demostrado que ocurran elevaciones de las concentraciones de prolactina en los estudios clínicos de quetiapina, éstas han ocurrido con el uso de otros medicamentos antipsicóticos y en estudios de quetiapina en animales. Los estudios han evidenciado que aproximadamente un tercio de los cánceres de mamas en humanos son dependientes de la prolactina in vitro.~~

- Antecedentes de abuso o dependencia de drogas: Los pacientes deben ser estrechamente observados para detectar signos de abuso de quetiapina, así como con cualquier otro medicamento que actúe a nivel del SNC.

- Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria: Quetiapina puede causar somnolencia, los pacientes deben tener precaución al operar maquinarias peligrosas, incluyendo vehículos.

- **La pancreatitis ha sido reportada en ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización. Muchos pacientes tenían factores que se sabe son asociados con la pancreatitis, como aumento de triglicéridos, cálculos biliares y consumo de alcohol.**

- **El estreñimiento representa un factor de riesgo para la obstrucción intestinal. Se ha informado estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye reportes de muerte en pacientes que tenían un mayor riesgo de obstrucción intestinal, incluidos aquellos que estaban recibiendo múltiples medicamentos**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QUETIAPINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y / o no podían informar síntomas de estreñimiento.

INTERACCIONES:

Se ha reportado que pueden ocurrir las siguientes interacciones:

- Alcohol y otros medicamentos que producen depresión del SNC: Teniendo en cuenta los efectos principales de la quetiapina sobre el SNC, este medicamento debe ser utilizado con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y con el alcohol.
- Medicamentos que causan desequilibrio electrolítico o aumento del intervalo QT: Se debe evitar el uso de quetiapina en combinación con medicamentos conocidos que aumentan el intervalo QT (p. ej., amiodarona, procainamida, amitriptilina, bepridil, tioridazina) y se recomienda precaución si es usada con medicamentos que causan desequilibrio electrolítico (p. ej., furosemida, bumetanida, hidrocortisona, amfotericina B, cisplatino).

Efectos de otros medicamentos sobre la quetiapina:

- Inductores enzimáticos hepáticos, citocromo P450: El clearance oral promedio de la quetiapina aumentó 5 veces en pacientes que tomaron fenitoína. Pueden ser requeridas dosis más altas de quetiapina durante la terapia concomitante con un medicamento inductor enzimático (p.ej., fenitoína, carbamazepina, barbituratos, rifampicina, glucocorticoides). Además, puede ser necesaria una disminución de la dosis de quetiapina cuando la terapia con el inductor enzimático es interrumpida. También se recomienda precaución cuando se interrumpe la fenitoína y se reemplaza con un no-inductor (p.ej., valproato).
- Divalproato ácido de sodio: La coadministración de quetiapina (150 mg dos veces al día) y divalproato ácido de sodio (500 mg dos veces al día) aumenta la concentración plasmática máxima de la quetiapina en el estado estacionario en 17% sin afectar la extensión de la absorción o el clearance oral medio.
- Tioridazina: El clearance oral promedio de quetiapina aumentó en un 65% cuando se administraron simultáneamente 200 mg de tioridazina dos veces al día.
- Cimetidina: El clearance oral de quetiapina disminuyó en un 20% cuando se administraron concomitantemente 400 mg de cimetidina tres veces al día.
- Inhibidores de la isoenzima citocromo P450 3A (CYP3A), tales como claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, ~~nefazodona~~, **nefazodona**, verapamilo e inhibidores de la proteasa, tales como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir: La CYP3A es la principal enzima del citocromo P450 que interviene en el metabolismo de la quetiapina. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la coadministración de ketoconazol (200 mg una vez al día durante 4 días), un potente inhibidor del citocromo P450 3A, redujo el clearance oral de quetiapina en un 84%,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QUETIAPINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

llevando a un 35% de aumento de la concentración plasmática máxima de quetiapina. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando la quetiapina es administrada junto con ketoconazol o con otros inhibidores del citocromo P450 3A.

Efectos de la quetiapina sobre otros medicamentos:

- Lorazepam: El clearance oral promedio de lorazepam disminuyó en un 20% cuando se administraron simultáneamente 250 mg de quetiapina tres veces al día.
- Divalproato ácido de sodio: La concentración máxima media y la extensión de la absorción del ácido valproico libre y total en el estado estacionario disminuyó en 10 a 12% cuando el divalproato ácido de sodio fue administrado con quetiapina (150 mg dos veces al día). El clearance oral medio de ácido valproico total administrado como valproato de sodio 500 mg dos veces al día se incrementó en 11% en presencia de quetiapina (150 mg dos veces al día). Los cambios no fueron significativos.
- Agentes antihipertensivos: Los efectos hipotensores de estos medicamentos pueden ser aumentados.
- Levodopa y agonistas dopaminérgicos: Quetiapina puede antagonizar los efectos de la levodopa y de los agonistas de la dopamina (p. ej., ropirinol, bromocriptina, pergolida, pramipexol).

REACCIONES ADVERSAS:

Nota: Las alteraciones de la regulación de la temperatura corporal han sido asociadas al uso de otros agentes antipsicóticos. No obstante, se debe tener precaución al administrar quetiapina a pacientes que experimenten condiciones que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal, tales como ejercicios enérgicos, exposición a calor extremo, deshidratación o tratamiento concomitante con medicamentos anticolinérgicos.

El síndrome neuroléptico maligno ha sido asociado con el uso de los agentes antipsicóticos. Dos posibles casos fueron reportados durante los estudios clínicos con quetiapina. El síndrome neuroléptico maligno es un síntoma complejo y potencialmente fatal que puede incluir: hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental e inestabilidad autonómica observada como pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disrritmia cardíaca. También puede ocurrir una elevación de la creatinquinasa, mioglobulinuria e insuficiencia renal aguda. El diagnóstico diferencial debe excluir las enfermedades médicas serias, tales como neumonía o infección sistémica, presente en conjunto con efectos extrapiramidales, tan bien como la toxicidad anticolinérgica central, choque térmico, fiebre y patología primaria del SNC.

La discinesia tardía, un síndrome de movimientos discinéticos, involuntarios, potencialmente irreversible, se ha reportado en pacientes que toman otros agentes antipsicóticos. La discinesia tardía ocurre más frecuentemente en pacientes ancianos, especialmente mujeres, que en pacientes más jóvenes. El riesgo de desarrollar el síndrome y de experimentar efectos irreversibles parece aumentar con la duración del tratamiento y la

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QUETIAPINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

dosis acumulativa total, aunque este efecto adverso se puede desarrollar en cualquier momento durante la terapia antipsicótica. No hay un tratamiento conocido para la discinesia tardía, aunque puede ocurrir la remisión parcial o completa cuando el medicamento antipsicótico es discontinuado. Alternativamente, el medicamento antipsicótico puede suprimir los signos del síndrome, enmascarando el proceso subyacente. Por esta razón, la quetiapina debe ser usada sólo en aquellos pacientes con una enfermedad crónica que responda al medicamento antipsicótico y para quienes los tratamientos potencialmente menos dañinos no estén disponibles o sean inapropiados. También se recomienda que se utilice la dosis efectiva menor de quetiapina y que la necesidad de continuar el tratamiento sea periódicamente evaluada.

Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:

- Incidencia menos frecuente: Disartria (dificultad para hablar); disnea (dificultad para respirar); síntomas extrapiramidales, parkinsonianos (dificultad para hablar o tragar; pérdida del control del equilibrio; dificultad para caminar; lentitud de los movimientos; rigidez de los brazos o piernas; temblor de las manos y dedos); síntomas de tipo gripal (fiebre; escalofríos; dolor muscular); leucopenia (fiebre; escalofríos o dolor de garganta); hipotensión ortostática (mareos, desvanecimiento o desmayos, especialmente cuando el paciente se pone de pie después de estar acostado o sentado); edema periférico (hinchazón de los pies o de la parte inferior de las piernas); rash cutáneo.
- Incidencia rara: Cambios en el cristalino del ojo, usualmente asintomático; galactorrea en mujeres (secreción de leche inusual); hipotiroidismo (pérdida del apetito; ganancia de peso; piel seca; debilidad); hipotensión; cambios menstruales; síndrome neuroléptico maligno (dificultad para respirar o respiración inusualmente rápida; latidos cardíacos rápidos o pulso irregular; fiebre alta; presión arterial irregular [alta o baja]; aumento de la sudoración; pérdida del control de la vejiga; rigidez muscular severa; convulsiones; piel inusualmente pálida; cansancio o debilidad inusuales); crisis convulsivas; taquicardia (latidos cardíacos rápidos, lentos o irregulares; desmayos).

Nota: Se han observado cambios en el cristalino del ojo en pacientes que han seguido una terapia prolongada con quetiapina y se han desarrollado cataratas en perros durante la dosificación crónica con quetiapina. Por lo tanto, se recomienda realizar exámenes oftalmológicos regulares durante la terapia con este antipsicótico.

También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

- Incidencia más frecuente: Constipación; mareos; somnolencia; sequedad de boca; dispepsia (indigestión); aumento de peso.
Nota: La dispepsia y el aumento de peso se encuentran relacionados con la dosis.
- Incidencia menos frecuente: Dolor abdominal; visión anormal; anorexia; astenia (disminución de la fuerza y energía); dolor de cabeza; hipertonia (aumento del tono

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QUETIAPINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

muscular); aumento de la sudoración; palpitaciones (latidos cardíacos fuertes o irregulares); faringitis; rinitis.

Nota: El dolor abdominal está relacionado con la dosis.

SOBREDOSIS:

Los efectos de la sobredosis de quetiapina pueden ser similares a los efectos adversos experimentados a las dosis terapéuticas, pero éstos pueden ser más severos o pueden presentarse varios efectos en forma simultánea.

Los efectos clínicos de la sobredosis incluyen:

Toxicidad aguda: Somnolencia; bloqueo cardíaco (latidos cardíacos lentos o irregulares); hipotensión; hipokalemia (debilidad); taquicardia.

Nota: El bloqueo cardíaco de primer grado y la hipokalemia fueron observados en un paciente después de una sobredosis estimada de 9600 mg de quetiapina.

Se han reportado dosis excesivas de hasta 10 g de quetiapina, en cuyo caso los pacientes se recuperaron sin secuelas y sin consecuencias fatales.

El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático y de soporte, incluyendo las siguientes medidas terapéuticas:

- Disminución de la absorción: Lavado gástrico, seguido por intubación en pacientes inconscientes. También debe ser considerada la administración de carbón activado junto con un laxante. No se recomienda la inducción de emesis, debido al riesgo de aspiración si el paciente está adormecido o si experimenta convulsiones o reacciones distónicas de la cabeza y cuello.
- Tratamiento específico: Administración de terapia antiarrítmica, si es necesario. Sin embargo, la disopiramida, procainamida y quinidina tienen el potencial de sumarse a los posibles efectos de prolongación del intervalo QT de la sobredosis de quetiapina. Además, el bretilio puede sumarse al efecto hipotensor de la quetiapina, debido al bloqueo aditivo del receptor alfa-adrenérgico. La hipotensión puede ser tratada con líquidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos. Sin embargo, la epinefrina y la dopamina pueden exacerbar la hipotensión a través de la estimulación beta-adrenérgica, en presencia del bloqueo del receptor alfa adrenérgico inducido por la quetiapina. La medicación anticolinérgica (antidiscinética) debe ser administrada en caso de presentarse síntomas extrapiramidales severos.
- Monitoreo: Se recomienda el monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias.
- Cuidado de soporte: Establecer y mantener las vías aéreas y asegurar una adecuada oxigenación y ventilación. Los pacientes en los cuales la sobredosis intencional sea confirmada o sospechada, deben ser remitidos a una consulta psiquiátrica.

PRESENTACION:

Envases de xx comprimidos recubiertos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QUETIAPINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

ALMACENAMIENTO:

~~Guardar en un lugar fresco y seco, al abrigo de la luz~~ Almacenar a no más de 30°C y fuera del alcance de los niños.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
QUETIAPINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg**

BIBLIOGRAFIA

- "FDA, Food and Drug Administration", Center for Drug Evaluation and Research, Drugs@FDA, Approved Label, SEROQUEL (quetiapine fumarate) Tablets, (Approved label 08/07/2011).
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020639s061lbl.pdf
- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 27th Edition, Vol. I., Eds. Thomson Micromedex, Massachusetts, U.S.A., 2007, Quetiapine Systemic, p. 2462-2465, Revised on 22/Aug/2005.
- "USP DI, Advice for the Patient", 27th Edition, Vol. II, Eds. Thomson Micromedex, Massachusetts, U.S.A., 2007, Quetiapine (Oral route), p. 1376-1378.
- "Resolución Exenta N° 7541 del 29/09/06, Advertencias en folletos de información al profesional y al paciente en productos farmacéuticos que contienen Clozapina, Quetiapina o Ziprasidona", Instituto de Salud Pública de Chile.