
PROYECTO DE PROSPECTO

Seroquel® 25-100-200-300 **Quetiapina 25-100-200-300 mg** **Comprimidos Recubiertos**

EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Seroquel® 25: cada Comprimido Recubierto contiene: Quetiapina (como Quetiapina Fumarato) 25 mg. Excipientes: Povidona; Fosfato Monoácido de Calcio; Lactosa Monohidrato; Amiloglicolato de Sodio; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Hidroxipropilmetilcelulosa; Macrogol 400; Dióxido de Titanio; Óxido Férrico Rojo; Óxido Férrico Amarillo.

Seroquel® 100: cada Comprimido Recubierto contiene: Quetiapina (como Quetiapina Fumarato) 100 mg. Excipientes: Povidona; Fosfato Monoácido de Calcio; Lactosa Monohidrato; Amiloglicolato de Sodio; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Hidroxipropilmetilcelulosa; Macrogol 400; Dióxido de Titanio; Óxido Férrico Amarillo.

Seroquel® 200: cada Comprimido Recubierto contiene: Quetiapina (como Quetiapina Fumarato) 200 mg. Excipientes: Povidona; Fosfato de Calcio; Lactosa Monohidrato; Amiloglicolato de Sodio; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Hidroxipropilmetilcelulosa; Macrogol 400; Dióxido de Titanio.

Seroquel® 300: cada Comprimido Recubierto contiene: Quetiapina (como Quetiapina Fumarato) 300 mg. Excipientes: Povidona; Fosfato Monoácido de Calcio Dihidrato; Lactosa Monohidrato; Amiloglicolato de Sodio; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Hidroxipropilmetilcelulosa; Macrogol 400; Dióxido de Titanio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico: diacepinas, oxacepinas y tiacepinas.

Código ATC: N05AH04

INDICACIONES

Seroquel® está indicado para:

- El tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV).
- El tratamiento del trastorno bipolar (DSM IV) :
 - para el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves en el trastorno bipolar (DSM IV).
 - para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar (DSM IV).
 - para la prevención de la recurrencia de episodios maníacos o depresivos en pacientes con trastorno bipolar (DSM IV) que previamente han respondido al tratamiento con Quetiapina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Mecanismo de acción

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito plasmático humano activo, norquetiapina, interactúan con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Quetiapina y norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT₂) y por los D₁ y D₂ de dopamina. Se cree que esta combinación de antagonismo de receptores con una mayor selectividad relativa para los receptores 5HT₂ que para los D₂ contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y a la baja incidencia de reacciones adversas extrapiramidales (SEP) de Quetiapina en comparación con los antipsicóticos típicos. Quetiapina y norquetiapina no poseen una afinidad apreciable a los receptores de benzodiacepina pero sí una alta afinidad por los receptores alfa-1-adrenérgicos e histaminérgicos y afinidad moderada por los receptores alfa-2-adrenérgicos. Quetiapina también tiene afinidad baja o nula por los receptores muscarínicos, mientras que norquetiapina tiene afinidad de moderada a alta a varios receptores muscarínicos, lo cual podría explicar los efectos anticolinérgicos (muscarínicos). La inhibición del transportador de noradrenalina (NET) y la acción agonista parcial de los sitios 5HT_{1A} por la norquetiapina podría contribuir a la eficacia terapéutica de la Quetiapina como antidepresivo.

Efectos farmacodinámicos

Quetiapina es activa en las pruebas de actividad antipsicótica, como la prueba de evasión condicionada. También bloquea la acción de los agonistas de dopamina, determinada ya sea mediante el comportamiento o electrofisiológicamente, y eleva las concentraciones del metabolito de dopamina, un índice neuroquímico de bloqueo del receptor D₂.

En las pruebas pre-clínicas predictivas de SEP, Quetiapina es diferente de los antipsicóticos típicos y posee un perfil atípico. Quetiapina no produce supersensibilidad del receptor D₂ de dopamina tras la administración crónica. Quetiapina solamente origina una catalepsia ligera a dosis efectivas de bloqueo del receptor D₂ de dopamina e, igualmente, después de la administración crónica, demuestra selectividad por el sistema límbico produciendo un bloqueo de despolarización de las neuronas mesolímbicas, pero no de las nigroestriadas que contienen dopamina. Quetiapina muestra una carga distónica mínima en los monos *Cebus* sensibilizados a haloperidol o no tratados con el medicamento tras la administración aguda y crónica.

Farmacocinética

Absorción

Quetiapina, administrada en forma oral, es adecuadamente absorbida y se metaboliza extensamente. La biodisponibilidad de Quetiapina no está significativamente afectada por la administración con alimentos. Las concentraciones molares máximas en estado estable del metabolito activo norquetiapina son el 35% de las observadas para Quetiapina.

La farmacocinética de Quetiapina y de norquetiapina es lineal y proporcional en el rango posológico aprobado.

Distribución

Quetiapina se une aproximadamente en un 83% a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

Quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, representando el compuesto original menos del 5% del material relacionado con el fármaco sin alterar en orina o heces tras la administración de Quetiapina radiomarcada. Las investigaciones in vitro establecieron que CYP3A4 es la enzima principal responsable del metabolismo de Quetiapina mediado por el citocromo P450. Norquetiapina se forma y elimina principalmente a través de CYP3A4.

Aproximadamente el 73% de la radiactividad se excreta en orina y el 21% en heces.

Se detectó que Quetiapina y varios de sus metabolitos (incluyendo norquetiapina) son inhibidores débiles de las actividades in vitro de los citocromos humanos P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Se observa la inhibición in vitro de CYP sólo a concentraciones de aproximadamente 5 a 50 veces mayores que las observadas en un rango de dosis en humanos de 300 a 800 mg/día. En base a estos resultados in vitro, no es probable que la co-administración de Quetiapina con otros fármacos dé como resultado una inhibición clínicamente significativa del metabolismo de otro fármaco mediado por el citocromo P450. A partir de los estudios en animales, parece que la Quetiapina puede inducir enzimas del citocromo P450. Sin embargo, en un estudio específico de interacción en pacientes psicóticos, no se observó aumento en la actividad del citocromo P450 tras la administración de Quetiapina.

Eliminación

Las vidas medias de eliminación de Quetiapina y de norquetiapina es de 7 y 12 horas, respectivamente. La fracción de dosis molar promedio de Quetiapina libre y del metabolito activo norquetiapina se excreta en la orina en una cantidad <5%.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Género

La farmacocinética de Quetiapina no difiere entre hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada

El aclaramiento medio de Quetiapina en los pacientes de edad avanzada es de aproximadamente un 30% a un 50% inferior al observado en adultos de 18 a 65 años de edad.

Insuficiencia renal

El aclaramiento plasmático medio de Quetiapina se reduce en aproximadamente un 25% en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m²), pero los valores individuales de aclaramiento se encuentran dentro del rango en pacientes sin insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

El aclaramiento plasmático medio de Quetiapina se reduce en aproximadamente un 25% en personas con insuficiencia hepática conocida (cirrosis alcohólica estable). Dado que Quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado, se esperan niveles plasmáticos elevados en la población con insuficiencia hepática. En estos pacientes pueden ser necesarios realizar ajustes en la dosificación (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**”).

Población pediátrica

Se tomaron muestras para obtener datos farmacocinéticos en 9 niños de entre 10-12 años de edad y en 12 adolescentes, que estaban en tratamiento estable con 400 mg de Quetiapina dos veces al día. En el estado estacionario, los niveles plasmáticos normalizados para la dosis del compuesto original, Quetiapina, en niños y adolescentes (10-17 años de edad) fueron en general similares a los de los adultos, aunque la concentración plasmática máxima (C_{máx}) en los niños estuvo en el extremo superior del rango observado en los adultos. El Área Bajo la curva (ABC) y la C_{máx} para el metabolito activo, norquetiapina, fueron más altos, aproximadamente el 62% y 49% en niños (10-12 años), respectivamente y el 28% y 14% en adolescentes (13-17 años), respectivamente, en comparación con los adultos.

Datos preclínicos de seguridad

No hubo evidencia de genotoxicidad en una serie de estudios in vitro e *in vivo*. En animales de laboratorio a un nivel de exposición clínicamente relevante, se observaron las siguientes desviaciones, las cuales no se han confirmado aún en la investigación clínica a largo plazo: en

ratas, se ha observado deposición de pigmento en la glándula tiroides; en monos cynomolgus, se ha observado hipertrofia de las células foliculares tiroides, un descenso en los niveles plasmáticos de T3, una disminución de la concentración de hemoglobina y un descenso en el recuento de glóbulos rojos y blancos; y en perros, opacidad del cristalino y cataratas.

En un estudio de toxicidad embrionofetal en conejos, la incidencia de la flexión del carpo/tarso fetal se vio incrementada. Este efecto se produjo en presencia de efectos maternos evidentes como la reducción de ganancia de peso corporal. Estos efectos fueron evidentes en los niveles de exposición materna similares o ligeramente por encima de aquellos en los humanos a la dosis terapéutica máxima. La relevancia de este hallazgo para los humanos es desconocida.

En un estudio de fertilidad en ratas se observó una reducción marginal de la fertilidad de los machos y pseudogestación, prolongación de los periodos de diestro, aumento del intervalo precoital y reducción de la tasa de gestación. Estos efectos están relacionados con niveles elevados de prolactina, y no son directamente relevantes para los humanos debido a las diferencias en cuanto al control hormonal de la reproducción entre las especies.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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.

Seroquel® se puede administrar con o sin alimentos.

Adultos

Para el tratamiento de la esquizofrenia

Para el tratamiento de la esquizofrenia, **Seroquel®** se debe administrar 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 ajustará a la dosis efectiva habitual 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 de moderados a graves en el trastorno bipolar

Para el tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar, **Seroquel®** se debe administrar 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 se deben realizar mediante incrementos no superiores a 200 mg/día.

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

Seroquel® se debe administrar una vez al día 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 caso 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.

Posología en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Como con otros antipsicóticos, Seroquel se debe emplear con precaución en pacientes de edad avanzada, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La velocidad de ajuste de la 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 de edad avanzada 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.

Población pediátrica

Seroquel® no se debe utilizar 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.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

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

CONTRAINDICACIONES

Seroquel® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este producto.

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.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Dado que Seroquel® tiene varias indicaciones, se debe considerar el perfil de seguridad con respecto al diagnóstico individual del paciente y a la dosis administrada.

Población pediátrica

Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos con Quetiapina han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos, ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope), o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial). Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con Quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, Quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar.

Suicidio / pensamientos de suicidio o empeoramiento clínico

La depresión en el trastorno bipolar se asocia a un aumento del riesgo de pensamientos de suicidio, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Puesto que la mejoría podría no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe controlar estrechamente a los pacientes hasta que se produzca tal mejoría. Es común en la práctica clínica que el riesgo de suicidio pueda aumentar en las fases iniciales de la recuperación.

Además, los médicos deben considerar el posible riesgo de eventos relacionados con el suicidio tras la suspensión brusca del tratamiento con Quetiapina, debido a los conocidos factores de riesgo para la enfermedad en tratamiento.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe Quetiapina pueden también estar asociadas con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas con los episodios depresivos mayores.

Por tanto, las mismas precauciones que se toman cuando se trata a pacientes con episodios depresivos mayores deben tomarse cuando se trate a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de eventos relacionados con el suicidio, o los que presentan un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben controlarse cuidadosamente durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de eventos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (menores de 25 años de edad) que fueron tratados con Quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente). Un estudio poblacional retrospectivo de Quetiapina en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor, mostró un aumento del riesgo de autolesión y suicidio en pacientes de 25 a 64 años, sin antecedentes de autolesiones durante el uso de Quetiapina con otros antidepresivos.

Riesgo metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver más adelante “Hiperglucemia”) y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar en el momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento. Un empeoramiento de estos parámetros se debe controlar de una forma clínicamente apropiada (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

Síntomas extrapiramidales

En pacientes adultos, Quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

El uso de Quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiada y la necesidad de moverse a menudo acompañada por una incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

Somnolencia y mareo

El tratamiento con Quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación (ver “REACCIONES ADVERSAS”). En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad de leve a moderada. Los pacientes que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un seguimiento más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considere la interrupción del tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con Quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado (ver “REACCIONES ADVERSAS”) que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación.

Quetiapina se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a hipotensión. Se debe considerar una reducción de la dosis o un ajuste de dosis más gradual si se produce hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Se ha reportado 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.

Convulsiones

En ensayos clínicos controlados, no existió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con Quetiapina o con placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento con antipsicóticos, incluyendo Quetiapina (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Las manifestaciones clínicas

incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de creatina-fosfocinasa (CPK). En tal caso, se debe interrumpir el tratamiento con Quetiapina y se debe proporcionar el tratamiento médico apropiado.

Neutropenia grave y agranulocitosis

Se han notificado casos de 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 poscomercialización algunos casos fueron mortales. Los posibles factores de riesgo para la neutropenia incluyen un recuento bajo preexistente de glóbulos blancos en la sangre y antecedentes de neutropenia inducida por medicamentos. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo preexistentes. 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, letargia, o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con Quetiapina. A esos pacientes se les deberá realizar rápidamente un recuento de glóbulos blancos y un recuento absoluto de neutrófilos, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

Norquetiapina, el metabolito activo de Quetiapina, tiene afinidad, de moderada a alta, a varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a la aparición de reacciones adversas que reflejan efectos anticolinérgicos cuando se utiliza Quetiapina a las dosis recomendadas, cuando se utiliza de 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) y 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 (ver “Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción” y “REACCIONES ADVERSAS”).

Peso

Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con Quetiapina y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

Hiperglucemia

Raramente se ha notificado hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada con cetoacidosis o coma, incluyendo algunos casos mortales (ver “REACCIONES ADVERSAS”). En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado observando la presencia de signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes *mellitus* o con factores de riesgo para diabetes *mellitus* se debe controlar regularmente el empeoramiento del control de glucosa y el peso corporal.

Lípidos

Se han observado aumentos de triglicéridos, colesterol LDL y total, y disminución de colesterol HDL en ensayos clínicos con Quetiapina (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Se deben controlar los cambios de lípidos de una manera clínicamente apropiada.

Prolongación del QT

En los ensayos clínicos Quetiapina no se asoció a un aumento persistente en los intervalos absolutos de QT. Tras la comercialización, se notificó prolongación del intervalo QT con Quetiapina a dosis terapéuticas (ver “REACCIONES ADVERSAS”) y en caso de sobredosis (ver “SOBREDOSIFICACIÓN”). Como con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba Quetiapina a pacientes con enfermedad cardiovascular o con antecedentes familiares de prolongación del QT. También se debe tener precaución cuando se prescriba Quetiapina con medicamentos, que se sabe, aumentan el intervalo QT o con neurolépticos de forma concomitante, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome congénito de QT largo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia (ver “Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción”).

Cardiomiopatía y miocarditis

Se han notificado cardiomiopatía y miocarditis en ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización. En pacientes con sospecha de cardiomiopatía o miocarditis debería considerarse la discontinuación de Quetiapina.

Reacciones Adversas Cutáneas Graves

Durante el tratamiento con Quetiapina se han notificado muy raramente reacciones adversas cutáneas graves (RACGs), incluido Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), Eritema Multiforme (EM) y Reacción a Medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. Las RACGs se presentan comúnmente con uno o más de los siguientes síntomas: erupción cutánea extensa que puede ser prurítica o asociada con pústulas, dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia o neutrofilia. La mayoría de estas reacciones se produjeron dentro de las 4 semanas tras el inicio del tratamiento con Quetiapina; algunas reacciones DRESS se produjeron dentro de las 6 semanas tras el inicio del tratamiento con Quetiapina. Si aparecen síntomas o signos sugerentes de reacciones cutáneas graves, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Quetiapina y debe considerarse un tratamiento alternativo.

Discontinuación

Tras la suspensión brusca del tratamiento con Quetiapina, se han descrito síntomas de discontinuación agudos tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad. Se aconseja una suspensión gradual del tratamiento durante un período de al menos una a dos semanas (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

Quetiapina no está aprobada para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de eventos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un metaanálisis de antipsicóticos atípicos, se ha notificado que los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. En dos estudios con Quetiapina controlados con placebo de 10 semanas de duración en la misma población de pacientes la incidencia de mortalidad en

pacientes tratados con Quetiapina fue del 5,5% frente al 3,2% en el grupo de placebo. Los pacientes de estos ensayos fallecieron debido a diferentes causas acordes con las expectativas para esta población.

Pacientes de edad avanzada con enfermedad de Parkinson (EP) / parkinsonismo

Un estudio de población retrospectivo utilizando Quetiapina en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor, mostró un aumento del riesgo de muerte durante el uso de Quetiapina en pacientes de edad >65 años. Esta asociación no se presentó cuando los pacientes con EP se excluyeron del análisis. Se debe tener precaución si se prescribe Quetiapina a pacientes de edad avanzada con EP.

Disfagia

Se han notificado casos de disfagia con Quetiapina (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Se debe utilizar Quetiapina con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Constipación y obstrucción intestinal

La constipación representa un factor de riesgo de obstrucción intestinal. Ha habido notificaciones de constipación y obstrucción intestinal con Quetiapina (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Esto incluye casos fatales 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 constipación. Los pacientes con obstrucción intestinal / íleo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con Quetiapina y llevar a cabo medidas preventivas.

Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis en ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización. Entre los informes posteriores a la comercialización, aunque no en todos los casos, los pacientes presentaban factores de riesgo que se sabe están asociados con pancreatitis, tales como aumento de triglicéridos, los cálculos biliares y el consumo de alcohol.

Información adicional

Los datos de Quetiapina en combinación con divalproato o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la tercera semana de tratamiento.

Uso indebido y abuso

Se han notificado casos de uso indebido y abuso. Se debe tener precaución al prescribir Quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o de drogas.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

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

Se debe tener precaución al tratar a pacientes que reciben otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es la principal enzima responsable del metabolismo de Quetiapina. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de Quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor del CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el ABC de Quetiapina. En base a esto, está

contraindicado el uso concomitante de Quetiapina con inhibidores del CYP3A4. Tampoco está recomendado consumir jugo de pomelo durante el tratamiento con Quetiapina.

La coadministración de carbamazepina incrementa significativamente el *clearance* de Quetiapina. Este incremento en el *clearance* reduce, por término medio, la exposición sistémica a Quetiapina (determinada mediante el ABC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de Quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observa un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar la eficacia del tratamiento con Quetiapina. La coadministración de Quetiapina y fenitoína (otro inductor de las enzimas microsomales) produce un *clearance* 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 debe 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 fármaco que no tenga acción inductora (por ejemplo, valproato de sodio).

La farmacocinética de Quetiapina no se altera significativamente por la coadministración de los antidepresivos imipramina (un conocido inhibidor del CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor del CYP 3A4 y del CYP 2D6).

La farmacocinética de Quetiapina no se altera significativamente por la coadministración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de Quetiapina y tioridazina provoca un aumento en el aclaramiento de Quetiapina de aproximadamente el 70%.

La farmacocinética de Quetiapina no se altera tras la coadministración con cimetidina.

La farmacocinética del litio no se altera con la coadministración de Quetiapina.

Durante un estudio clínico llevado a cabo para el tratamiento de pacientes adultos con manía aguda, se comparó la terapia con litio y Quetiapina de liberación prolongada frente a placebo y Quetiapina de liberación prolongada observándose 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 altera de forma clínicamente relevante cuando se administran 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 utilizados frecuentemente.

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 ensayos de inmunoenzimas para metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado Quetiapina. Se recomienda la confirmación de los resultados cuestionables de la detección por inmunoenzima mediante una técnica cromatográfica apropiada.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Primer trimestre

La moderada cantidad de datos publicados sobre embarazos de riesgo (entre 300-1000 embarazos), incluyendo notificaciones individuales y estudios observacionales no sugieren un incremento del riesgo de malformaciones debidas al tratamiento. Sin embargo, basado en

todos los datos disponibles, no se puede extraer una conclusión definitiva. Los estudios con animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver “Datos preclínicos de seguridad”). Por tanto, Quetiapina solamente se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales.

Tercer trimestre

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo Quetiapina) durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de reacciones adversas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que puede variar en severidad y duración después del parto. Se han notificado casos de agitación, hipertensión, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, o desorden alimentario. En consecuencia, los recién nacidos deben ser controlados cuidadosamente.

Lactancia

Basado en los datos muy limitados de los informes publicados sobre la excreción de Quetiapina en la leche materna, la excreción de Quetiapina a dosis terapéuticas parece ser prácticamente nula. Debido a la falta de datos sólidos, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los efectos de Quetiapina sobre la fertilidad en humanos no se han evaluado. En ratas se han visto efectos relacionados con niveles elevados de prolactina, aunque no son efectos directamente relevantes en humanos (ver “Datos preclínicos de seguridad”).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, Quetiapina puede interferir con actividades que requieran alerta mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentemente notificadas con Quetiapina (igual o mayor al 10%) son somnolencia, mareo, sequedad de boca, dolor de cabeza, síntomas de discontinuación (interrupción), 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 describen a continuación según el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS III Grupo de Trabajo; 1995).

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muy raros ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuente: disminución de la hemoglobina (22).

Frecuente: leucopenia (1;28), disminución del recuento de neutrófilos, aumento de los eosinófilos (27).

Poco Frecuentes: neutropenia (1), trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas (13).

Raras: agranulocitosis (26).

Trastornos del sistema inmunológico

Poco Frecuentes: hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas en la piel).

Muy raras: reacción anafiláctica (5).

Trastornos endocrinos

Frecuentes: hiperprolactinemia (15), disminución de T4 total (24), disminución de T4 libre (24), disminución de T3 total (24), aumento de TSH (24).

Poco frecuentes: disminución de T3 libre (24), hipotiroidismo (21).

Muy raras: secreción inapropiada de la hormona antidiurética.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: elevación de los niveles de triglicéridos séricos (10;30), elevación del colesterol total (predominantemente colesterol LDL) (11;30), disminución del colesterol HDL (17;30), aumento de peso (8;30).

Frecuentes: aumento del apetito, aumento de glucosa en sangre niveles hiperglucémicos (6;30).

Poco frecuentes: hiponatremia (19), diabetes *mellitus* (1;5), exacerbación de diabetes preexistente.

Raras: síndrome metabólico (29).

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: sueños anormales y pesadillas, ideación suicida y comportamiento suicida (20).

Raras: sonambulismo y reacciones relacionadas tales como hablar dormido y desorden alimenticio relacionado con el sueño.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareo (4;16), somnolencia (2;16), cefalea, síntomas extrapiramidales (1;21).

Frecuentes: disartria

Poco frecuentes: convulsiones (1), síndrome de piernas inquietas, discinesia tardía (1;5), síncope (4;16), estado confusional.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: taquicardia (4), palpitaciones (23).

Poco frecuentes: Prolongación del QT (1;12;18), bradicardia (32).

Frecuencia no conocida: cardiomiopatía, miocarditis.

Trastornos oculares

Frecuentes: visión borrosa.

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión ortostática (4;16).

Raras: tromboembolismo venoso (1).

Frecuencia no conocida: ictus (33).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: disnea (23).

Poco frecuentes: rinitis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: sequedad de boca.

Frecuentes: estreñimiento, dispepsia, vómitos (25).

Poco frecuentes: disfagia (7).

Raras: pancreatitis (1), obstrucción intestinal / íleo.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: elevación de alanino aminotransferasa sérica (ALT) (3), elevación de los niveles de gamma-GT(3).

Poco frecuentes: elevación de aspartato aminotransferasassérica (AST) (3).

Raras: ictericia (5), hepatitis.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Muy raras: angioedema (5), síndrome de Stevens-Johnson (5).

Frecuencia no conocida: necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), vasculitis cutánea.

Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo

Muy raras: rbdomiolisis.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: retención urinaria.

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Frecuencia no conocida: síndrome de abstinencia neonatal de fármacos (31).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: disfunción sexual

Raras: priapismo, galactorrea, hinchazón de las mamas, trastorno menstrual.

Trastornos generales

Muy frecuentes: síntomas de discontinuación (1;9).

Frecuentes: astenia leve, edema periférico, irritabilidad, pirexia.

Raras: síndrome neuroléptico maligno (1), hipotermia.

Exploraciones complementarias

Raras: elevación de creatina-fosfoquinasa en sangre (14).

1. Ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”.

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

3. En algunos pacientes tratados con Quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde valores normales a >3 x Límite Superior Normal -LSN) en cualquier momento en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con Quetiapina.

4. Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa-1 adrenérgica, Quetiapina puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis.

5. El cálculo de la frecuencia de estas reacciones adversas se ha realizado solamente a partir de los datos de poscomercialización.

6. Glucosa en sangre en ayunas ≥ 126 mg/dl o glucosa en sangre sin estar en ayunas ≥ 200 mg/dl en al menos una ocasión.

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

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

9. Se han observado, más frecuentemente en ensayos clínicos en fase aguda, controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron los síntomas de interrupción, los siguientes síntomas de discontinuación: insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo, e irritabilidad. La

incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente después de una semana de interrupción.

10. Triglicéridos ≥ 200 mg/dl (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 150 mg/dl (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión.

11. Colesterol ≥ 240 mg/dl (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 200 mg/dl (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol LDL de ≥ 30 mg/dl. El cambio medio en los pacientes que tuvieron este aumento fue de 41,7 mg/dl.

12. Ver el texto más abajo.

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

14. Basado en los acontecimientos adversos de los ensayos clínicos las notificaciones de aumento de creatina-fosfocinasa en sangre no se asociaron con el síndrome neuroléptico maligno.

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

16. Podría dar lugar a caídas.

17. Colesterol HDL: < 40 mg/dl en varones; < 50 mg/dl en mujeres en cualquier momento.

18. Incidencia de pacientes que presentan un cambio del QTc de < 450 mseg a ≥ 450 mseg con un aumento de ≥ 30 mseg. En los ensayos con Quetiapina, controlados con placebo, el cambio medio y la incidencia de pacientes que presentan un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre Quetiapina y placebo.

19. Cambio de > 132 mmol/l a ≤ 132 mmol/l en al menos una ocasión.

20. Se han notificado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con Quetiapina o poco después de la interrupción del tratamiento (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”)

21. Ver “CARACTERÍSTICA FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES-Efectos farmacodinámicos”.

22. Se produjo una disminución de hemoglobina a 13 g/dl en varones, a 12 g/dl en mujeres, al menos en una ocasión, en el 11% de los pacientes con Quetiapina en todos los ensayos incluidos los períodos de extensión abiertos. Para estos pacientes, la disminución máxima media de hemoglobina en cualquier momento fue de $-1,50$ g/dL.

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

24. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como $< 0,8$ x límite inferior de la normalidad (pmol/l) y el cambio en TSH es > 5 mUI/l en cualquier momento.

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

26. Basado en el cambio en los neutrófilos desde $\geq 1,5 \times 10^9/l$ en el momento basal hasta $< 0,5 \times 10^9/l$ en cualquier momento durante el tratamiento y basado en los pacientes con neutropenia grave ($< 0,5 \times 10^9/l$) e infección en todos los ensayos clínicos con Quetiapina.

27. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los eosinófilos se definen como $> 1 \times 10^9$ células/l en cualquier momento.

28. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los

ensayos. Los cambios en los glóbulos blancos se definen como $\leq 3 \times 10^9$ células/l en cualquier momento.

29. Basado en informes de acontecimientos adversos del síndrome metabólico de todos los ensayos clínicos con Quetiapina.

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

31. Ver “Embarazo”.

32. Podría ocurrir al inicio del tratamiento o próximo a este y estar asociada a hipotensión y/o síncope. La frecuencia está basada en informes de reacciones adversas de bradicardias y eventos relacionados observados en todos los ensayos con Quetiapina.

33. Basado en un estudio epidemiológico retrospectivo no aleatorizado.

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.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés), incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), relacionadas con el tratamiento con Quetiapina.

Población pediátrica

Las mismas reacciones adversas descritas anteriormente para adultos se deben considerar para niños y adolescentes. Las siguientes reacciones adversas 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.

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente: Muy frecuentes ($>1/10$), frecuentes ($>1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($>1/1000$, $<1/100$), raras ($>1/10000$, $<1/1000$) y muy raras ($<1/10000$).

Trastornos endocrinos

Muy frecuentes: elevaciones de prolactina (1).

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Muy frecuentes: aumento del apetito.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: síntomas extrapiramidales (3;4).

Frecuentes: síncope.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: aumentos de la presión arterial (2).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: rinitis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: vómitos.

Trastornos generales

Frecuentes: Irritabilidad (3).

1. Niveles de prolactina (pacientes <18 años de edad): >20 $\mu\text{g/l}$ en varones; >26 $\mu\text{g/l}$ en mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes tuvo un aumento hasta un nivel de prolactina >100 $\mu\text{g/l}$.

2. Basado en los cambios por encima de los umbrales clínicamente significativos (adaptado a partir de los criterios de los “*National Institutes of Health*”) o aumentos >20 mm Hg para la presión arterial sistólica o >10 mm Hg para la diastólica en cualquier momento en dos ensayos, controlados con placebo, en fase aguda (3-6 semanas) en niños y adolescentes.

3. La frecuencia es consistente con la observada en adultos, pero puede estar asociada a implicaciones clínicas diferentes en niños y adolescentes en comparación con adultos.

4. Ver “CARACTERÍSTICA FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES-Efectos farmacodinámicos”.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

En general, los signos y síntomas notificados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del principio activo, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia, hipotensión y efectos anticolinérgicos. Una sobredosis puede llevar a: prolongación del QT, convulsiones, estado epiléptico, rabdomiolisis, depresión respiratoria, retención urinaria, confusión, delirio y/o agitación, coma y muerte. Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave preexistente podrían presentar un mayor riesgo de efectos de sobredosis. (Ver “Hipotensión ortostática”).

Manejo de la sobredosis

No existe un antídoto específico para Quetiapina. En casos de signos graves, se debe considerar la posible implicación de varios fármacos, recomendándose procedimientos de cuidados intensivos incluyendo el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea abierta que asegure la oxigenación y ventilación adecuadas y la monitorización y apoyo del sistema cardiovascular.

En base a los informes publicados, los pacientes con delirio y agitación y un claro síndrome anticolinérgico pueden ser tratados con fisostigmina, 1-2 mg (bajo monitorización ECG continua). Esto no está recomendado como tratamiento estándar, debido al potencial efecto negativo de la fisostigmina sobre la conductividad cardíaca. Se puede utilizar la fisostigmina si no hay aberraciones en el ECG. No use fisostigmina en caso de arritmias, cualquier grado de bloqueo cardíaco o ampliación del QRS.

Si bien no se ha investigado la prevención de la absorción en la sobredosis, el lavado gástrico puede estar indicado en intoxicaciones graves y si fuera posible realizarlo dentro de la hora posterior a la ingestión. Se debe considerar la administración de carbón activado.

En casos de sobredosis de Quetiapina, se debe tratar la hipotensión resistente con las medidas apropiadas, tales como fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos. Se debe evitar la epinefrina y dopamina, ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el marco de un bloqueo alfa inducido por Quetiapina.

Se debe mantener una estrecha supervisión y monitorización médica hasta la recuperación del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.*

PRESENTACIÓN

Seroquel® 25: envases conteniendo 10, 30 y 60 Comprimidos Recubiertos redondos, grabados con SEROQUEL 25, color anaranjado.

Seroquel® 100: envases conteniendo 30 60 y 90 Comprimidos Recubiertos redondos, grabados con SEROQUEL 100, color amarillo.

Seroquel® 200: envases conteniendo 30, 60 y 90 Comprimidos Recubiertos redondos, grabados con SEROQUEL 200, color blanco.

Seroquel® 300: envases conteniendo 20, 30, 50, 60 y 90 Comprimidos Recubiertos alargados, grabados con SEROQUEL y 300, color blanco.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **SEROQUEL®** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454/soibago@bago.com.ar.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 46.865.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Lugar donde se elabora el granel o semielaborado: AstraZeneca Pharmaceuticals LP., 587 Old Baltimore Pike, Newark, Delaware 19702, Estados Unidos de América.
Importado, acondicionado, distribuido y comercializado por:



LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



ECHEVERRIA Paula Fernanda
CUIL 27177154259

HRYCIUK NADINA M.
CUIL 27205366208