SEROQUEL XR® 50-150-200-300-400
Quetiapina 50-150-200-300-400 mg

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

Sin T.A.C.C.

FÓRMULA

Seroquel XR® 50
Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Quetiapina (como Quetiapina Fumarato) 50 mg. Excipientes: Lactosa Monohidrato; Celulosa Microcristalina; Citrato de Sodio; Hipromelosa; Estearato de Magnesio; Macrogol 400; Dióxido de Titanio; Óxido Férrico Amarillo; Óxido Férrico Rojo.
Seroquel XR® 150
Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Quetiapina (como Quetiapina Fumarato) 150 mg. Excipientes: Lactosa Monohidrato; Celulosa Microcristalina; Citrato de Sodio; Hipromelosa; Estearato de Magnesio; Macrogol 400; Dióxido de Titanio.
Seroquel XR® 200
Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Quetiapina (como Quetiapina Fumarato) 200 mg. Excipientes: Lactosa Monohidrato; Celulosa Microcristalina; Citrato de Sodio; Hipromelosa; Estearato de Magnesio; Macrogol 400; Dióxido de Titanio; Óxido Férrico Amarillo.
Seroquel XR® 300
Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Quetiapina (como Quetiapina Fumarato) 300 mg. Excipientes: Lactosa Monohidrato; Celulosa Microcristalina; Citrato de Sodio; Hipromelosa; Estearato de Magnesio; Macrogol 400; Dióxido de Titanio; Óxido Férrico Amarillo.
Seroquel XR® 400
Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Quetiapina (como Quetiapina Fumarato) 400 mg. Excipientes: Lactosa Monohidrato; Celulosa Microcristalina; Citrato de Sodio; Hipromelosa; Estearato de Magnesio; Macrogol 400; Dióxido de Titanio.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico. Código ATC: N05A H04.

INDICACIONES

Esquizofrenia
Seroquel XR® está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia (DSM - manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales) incluyendo la prevención de recaídas en pacientes esquizofrénicos estables que han sido tratados con Seroquel XR®.
La eficacia de Seroquel XR® en la esquizofrenia se estableció en un ensayo de 6 semanas y en un ensayo de mantenimiento en adultos con esquizofrenia así como mediante extrapolación a partir de ensayos clínicos de 6 semanas en adultos con esquizofrenia tratados con Seroquel XR®.
Trastorno bipolar
Seroquel XR® está indicado para:
• Tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I tanto como monoterapia y como adyuvante a la terapia con litio o valproato.
La eficacia de Seroquel XR® en episodios maníacos o mixtos del trastorno bipolar I se estableció en un ensayo de tres semanas de duración en adultos con manía o episodios mixtos asociados con trastorno bipolar I así como por extrapolación a partir de un ensayo de monoterapia de 12 semanas y un ensayo en combinación de tres semanas en adultos con episodios maníacos asociados con trastorno bipolar I tratados con Seroquel XR®.
• Tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar.
La eficacia de Seroquel XR® se estableció en un ensayo de 8 semanas de duración en adultos con trastorno bipolar I o II tratados con Seroquel XR®.
• Prevención de la recurrencia en tratamiento de mantenimiento de trastornos bipolares cuyo episodio maníaco, mixto o depresivo ha respondido al tratamiento con Seroquel XR® como monoterapia o en combinación con litio o valproato.
La eficacia en el tratamiento como monoterapia fue establecida en un estudio con control de placebo. La eficacia en el tratamiento combinado se estableció a partir de diferentes ensayos de mantenimiento en adultos con trastorno bipolar I tratados con Seroquel XR®.
Tratamiento coadyuvante del trastorno depresivo mayor (TDM)
Seroquel XR® está indicado como tratamiento coadyuvante de la terapia con antidepresivos para el tratamiento del TDM en pacientes que hayan tenido respuesta sub-óptima a la monoterapia con antidepresivos (ver "Propiedades farmacodinámicas"). Antes de iniciar el tratamiento, los médicos deben considerar el perfil de seguridad de Seroquel XR® (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). La eficacia de Seroquel XR® como tratamiento coadyuvante a los antidepresivos en el trastorno depresivo mayor se estableció en dos ensayos de 6 semanas en adultos con TDM que tuvieron previamente una respuesta inadecuada al tratamiento antidepresivo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas
Mecanismo de acción
Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito activo en plasma humano, norquetiapina interactúan con una gran variedad de receptores de neurotransmisores. Quetiapina y norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT2) y dopamina D1 y D2. Es esta combinación del antagonismo del receptor con una mayor selectividad para 5HT2 relativa a los receptores D2, que se cree que contribuye a la responsabilidad de las propiedades antipsicóticas clínicas y los bajos efectos secundarios extrapiramidales (EPS) de Seroquel XR® en comparación con antipsicóticos típicos. Además, norquetiapina tiene una elevada afinidad a los receptores de serotonina 5HT1. Quetiapina y norquetiapina también tienen una alta afinidad a los receptores histaminérgicos y receptores alfa-1-adrenérgicos, con una menor afinidad a los receptores alfa-2-adrenérgicos. Quetiapina no tiene afinidad apreciable por los receptores muscarínicos o benzodiazepínicos.
Quetiapina es activa en las pruebas de actividad antipsicótica, tales como evitación condicionada. También bloquea la acción de los agonistas de la dopamina, determinada ya sea por comportamiento o de manera electrofisiológica, y eleva las concentraciones de metabolitos de dopamina, un índice neuroquímico de bloqueo del receptor D2. La medida en que la norquetiapina metabolito contribuye a la actividad farmacológica de Seroquel XR® en humanos no se conoce.
Efectos farmacodinámicos
En las pruebas preclínicas predictivas de EPS, Quetiapina no es similar los antipsicóticos típicos y tiene un perfil atípico. Quetiapina no produce supersensibilidad al receptor de dopamina D2 después de la administración crónica.
Quetiapina solamente origina una catalepsia ligera a dosis efectivas de bloqueo de los receptores de dopamina D2. Quetiapina demuestra selectividad por el sistema límbico produciendo un bloqueo de despolarización de neuronas mesolímbicas, pero no de las neuronas nigroestriatales que contienen dopamina tras la administración crónica. Quetiapina muestra responsabilidad distónica mínima en los monos Cebus sensibilizados a haloperidol o no tratados con el fármaco tras la administración aguda y crónica.
Eficacia clínica
La eficacia de Seroquel XR® en el tratamiento de la esquizofrenia se demostró en un ensayo de 6 semanas controlado con placebo en pacientes que cumplían los criterios DSM-IV para la esquizofrenia, y un estudio con control activo de cambio desde Seroquel XR® liberación inmediata a Seroquel XR® en los pacientes ambulatorios clínicamente estable con esquizofrenia.
La variable principal del ensayo controlado con placebo, fue el cambio desde el inicio hasta la evaluación final en la puntuación total de la escala para el síndrome positivo y negativo (PANSS, según su sigla en inglés). Seroquel XR® 400 mg/día, 600 mg/día y 800 mg/día se asociaron con mejorías estadísticamente significativas en los síntomas psicóticos en comparación con placebo. El tamaño del efecto de las dosis de 600 mg y 800 mg de fue mayor que la de la dosis de 400 mg.
En el estudio de cambio de 6 semanas con control activo la variable de resultado principal fue la proporción de pacientes que mostraron falta de eficacia, es decir, quienes interrumpieron el tratamiento del estudio debido a la falta de eficacia o cuya puntuación total PANSS aumentó un 20% o más desde la asignación al azar hasta cualquier visita. En pacientes estabilizados con Seroquel XR® de liberación inmediata de 400 mg a 800 mg, la eficacia se mantuvo cuando los pacientes fueron cambiados a una dosis diaria equivalente de Seroquel XR® administrada una vez al día.
En un estudio a largo plazo en pacientes esquizofrénicos estables que se habían mantenido en Seroquel XR® durante 16 semanas, Seroquel XR® fue más eficaz que el placebo en la prevención de recaídas. Los riesgos estimados de recaídas después del tratamiento de 6 meses fueron del 14,3% para el grupo de tratamiento con Seroquel XR® en comparación con 68,2% para el placebo. La dosis media fue de 669 mg. No hubo hallazgos adicionales de seguridad asociados con el tratamiento con Seroquel XR® por hasta un máximo de 9 meses (mediana de 7 meses). En particular, los informes de eventos adversos relacionados con la EPS y el aumento de peso no aumentaron con el tratamiento a largo plazo con Seroquel XR®.
En el tratamiento episodios maníacos de moderados a graves, Quetiapina demostró una eficacia superior a placebo en la reducción de los síntomas maníacos a las 3 y 12 semanas, en dos estudios de monoterapia. No hay datos de estudios a largo plazo para demostrar la eficacia de la Quetiapina en la prevención de episodios maníacos o depresivos posteriores. Los datos de Quetiapina en combinación con litio o valproato en episodios maníacos moderados a graves a las 3 y 6 semanas son limitados, sin embargo, la terapia de combinación fue bien tolerada. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3. Un segundo estudio no demostró un efecto aditivo en la semana 6. No hay datos de la combinación disponibles más allá de 6 semanas. La media de la mediana de la dosis de Quetiapina en la última semana en pacientes que respondieron al tratamiento fue de aproximadamente 600 mg/día y aproximadamente el 85% de los pacientes que respondieron al tratamiento estaban en el rango de dosis de 400 a 800 mg/día.
En un ensayo clínico, en pacientes con episodios depresivos en el trastorno bipolar I o bipolar II, 300 mg/día de Seroquel XR® mostraron una eficacia superior al placebo en la reducción de la puntuación total de la escala de montgomery-asberg para la valoración de la depresión (MADRS, según su sigla en inglés). El efecto antidepresivo de Seroquel XR® fue significativo en el día 8 (semana 1) y se mantuvo hasta el final del ensayo (semana 8).
En 4 ensayos clínicos adicionales en pacientes con episodios depresivos en el trastorno bipolar I o bipolar II, con y sin cursos de ciclo rápido, el 51% de los pacientes tratados con Quetiapina tuvo al menos una mejora del 50% en la puntuación total de MADRS en la semana 8, frente al 37% de los pacientes tratados con placebo. El efecto anti-depresivo fue significativo en el día 8 (semana 1). Hubo menos episodios de manía emergentes del tratamiento con Seroquel XR® que con placebo. En el tratamiento de continuación el efecto antidepresivo se mantuvo para los pacientes con Seroquel XR® (duración media del tratamiento de 30 semanas).
Seroquel XR® redujo el riesgo de evento de un estado de ánimo recurrente (maniático y deprimido) en un 49%. Seroquel XR® fue superior al placebo en el tratamiento de los síntomas de ansiedad asociados con la depresión bipolar según la evaluación de cambio promedio desde el inicio hasta la semana 8 en la puntuación total de la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A, según su sigla en inglés).
En un estudio a largo plazo (hasta 2 años de tratamiento, exposición media a Quetiapina 191 días) que evaluó la prevención de las recaídas en pacientes con episodios de estado de ánimo maníacos, de depresión o mixtos Quetiapina fue superior al placebo en el aumento del tiempo hasta la recurrencia de cualquier evento de estado de ánimo (maníaco, mixto o depresivo), en pacientes con trastorno bipolar I. El número de pacientes con un evento de estado de ánimo fue 91 (22,5%) en el grupo de Quetiapina, 208 (51,5%) en el grupo placebo y 95 (26,1%) en los grupos de tratamiento con litio, respectivamente. En los pacientes que respondieron a la Quetiapina, al comparar el tratamiento continuado con Quetiapina con el cambio a litio, los resultados indicaron que el tratamiento de cambio a litio no parece estar asociado con un aumento del tiempo hasta la recurrencia de un evento de estado de ánimo.
En dos estudios de prevención de recurrencia que evaluaron Quetiapina en combinación con estabilizadores del estado de ánimo, en pacientes con episodios de manía, depresión o mixtos, la combinación con Quetiapina fue superior a la monoterapia con estabilizadores del estado de ánimo en el aumento del tiempo hasta la recurrencia de cualquier evento de estado de ánimo (maníaco, mixto o depresivo).
El riesgo de un evento recurrente se redujo en un 70%. Quetiapina se administró dos veces al día por un total de 400 mg a 800 mg al día como terapia combinada con litio o valproato.
En ensayos de monoterapia a corto plazo controlados con placebo en pacientes con recuentos de neutrófilos de 1,5 x 109/l en condiciones iniciales, la incidencia de al menos una ocurrencia de un recuento de neutrófilos <1,5 x 109/l, fue del 1,72% en pacientes tratados con Quetiapina en comparación con el 0,73% en pacientes tratados con placebo. En todos los ensayos clínicos (controlados con placebo, abiertos, de comparador activo; pacientes con recuentos de neutrófilos 1,5 x 109/l), la incidencia de al menos una ocurrencia de recuento de neutrófilos <1,5 x 109/l fue de 0,21% en pacientes tratados con Quetiapina y 0% en los pacientes tratados con placebo y la incidencia de <0,5 x 109/l fue de 0,75% en los pacientes tratados con Quetiapina y 0,11% en los pacientes tratados con placebo.
En estudios controlados con placebo en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia, la incidencia de eventos adversos cerebro-vasculares por 100 años-pacientes no fue mayor en los pacientes tratados con Quetiapina que en pacientes tratados con placebo.
Cataratas / opacidad del cristalino
En un ensayo clínico para evaluar el potencial cataratogénico de Seroquel XR® (200-800 mg/día) frente a risperidona (2-8 mg) en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, el porcentaje de pacientes con mayor grado de opacidad en el cristalino no fue mayor con Seroquel XR® (4%) en comparación con risperidona (10%), para pacientes con al menos 21 meses de exposición.
Niños y adolescentes (10 a 17 años de edad)
La eficacia y seguridad de Seroquel XR® se estudió en un estudio controlado por placebo de 3 semanas para el tratamiento de la manía (n = 284 pacientes de los EE.UU., edades 10-17). Alrededor del 45% de la población de pacientes tenía un diagnóstico adicional del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). Además, se realizó un estudio controlado por placebo de 6 semanas para el tratamiento de la esquizofrenia (n = 222 pacientes, con edades entre 13-17). En ambos estudios, los pacientes con falta de respuesta conocida a Seroquel XR® fueron excluidos. El tratamiento con Seroquel XR® se inició con 50 mg/día y el día 2 se aumentó a 100 mg/día, posteriormente la dosis se ajustó a una dosis objetivo (manía 400-600 mg/día, la esquizofrenia 400-800 mg/día) en incrementos de 100 mg/día administrados dos o tres veces al día.
En el estudio de la manía, la diferencia en el cambio medio de cuadrados mínimos desde la condición inicial en la puntuación total de la escala de young para valoración de la manía (YMRS, según su sigla en inglés) (activo menos placebo) fue -5,21 para Seroquel XR® 400 mg/día y -6,56 para Seroquel XR® 600 mg/día. Las tasas de respuesta (mejora YMRS = 50%) fueron del 64% de Seroquel XR® 400 mg/día, 58% para 600 mg/día y 37% en el grupo placebo.
En el estudio de la esquizofrenia, la diferencia en el cambio medio de cuadrados mínimos desde la condición inicial en la puntuación total PANSS (activo menos placebo) fue -8,16 para Seroquel XR® 400 mg/día y -9,29 para Seroquel XR® 800 mg/día.
Ni Quetiapina en dosis baja (400 mg/día), ni el régimen de dosis alta (800 mg/día) fue superior al placebo con respecto al porcentaje de pacientes que lograron respuesta, definida como la reducción del >30% de la puntuación total de PANSS.
Tanto en la manía como en la esquizofrenia dosis más altas dieron como resultado tasas de respuesta numéricamente más bajas.
No hay datos disponibles sobre el mantenimiento del efecto o la prevención de la recurrencia en este grupo de edad.
Una extensión abierta de los ensayos agudos de 26 semanas (n = 380 pacientes), con Seroquel XR® dosificado de forma flexible a 400-800 mg/día, proporcionó datos adicionales de seguridad. Se informaron aumentos de la presión arterial en niños y adolescentes y aumento del apetito, síntomas extrapiramidales y elevaciones de la prolactina sérica con mayor frecuencia en niños y adolescentes que en los adultos (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" y "REACCIONES ADVERSAS").
Síntomas extrapiramidales
En un ensayo de monoterapia a corto plazo controlado con placebo con Seroquel XR® en pacientes adolescentes (13-17 años de edad) con esquizofrenia, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 12,9% para Quetiapina y del 5,3% para el placebo, aunque la incidencia de eventos adversos individuales (por ejemplo, acatisia, temblor, trastornos extrapiramidales, hipoquinesia, inquietud, hiperactividad psicomotora, rigidez muscular, disquinesia) no superó el 4,1% en cualquier grupo de tratamiento. En un ensayo de monoterapia a corto plazo controlados con placebo con Seroquel XR® en niños y adolescentes (10-17 años de edad) con manía bipolar, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 3,6% para Quetiapina y del 1,1% para placebo. En un estudio abierto a largo plazo con Seroquel XR® de esquizofrenia y manía bipolar, la incidencia global de EPS emergente del tratamiento fue de 10%.
Aumento de peso
En ensayos clínicos de corto plazo con Seroquel XR® en pacientes pediátricos (10-17 años), el 17% de los pacientes tratados con Quetiapina y el 2,5% de los pacientes tratados con placebo aumentaron = 7% de su peso corporal. Al ajustarse por el crecimiento normal durante un largo plazo, se utilizó como medida de un cambio clínicamente significativo un aumento de al menos 0,5 desviaciones estándar en el Índice de Masa Corporal (IMC), respecto a las condiciones iniciales; el 18,3% de los pacientes que fueron tratados con Quetiapina durante al menos 26 semanas cumplieron con este criterio.
Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico
En ensayos clínicos a corto plazo controlados con placebo con Seroquel XR® en pacientes pediátricos con esquizofrenia, la incidencia de eventos relacionados con el suicidio fue de 1,4% (2/147) para Quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo en pacientes <18 años de edad. A ensayos a corto plazo controlados con placebo con Seroquel XR® en pacientes pediátricos con manía bipolar, la incidencia de eventos relacionados con el suicidio fue de 1,0% (2/193) para Quetiapina y del 0% (0/90) para placebo en pacientes <18 años de edad.
Propiedades farmacocinéticas
La Quetiapina, administrada en forma oral, es adecuadamente absorbida y se metaboliza extensamente. Quetiapina se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 83%. Las concentraciones molares máximas en estado estacionario del metabolito activo norquetiapina son de 35% respecto de las observadas para Quetiapina.
La farmacocinética de Quetiapina y norquetiapina son lineales en el rango de dosis aprobado. La cinética de la Quetiapina no difiere entre hombres y mujeres.
Seroquel XR® alcanza concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente 6 horas después de la administración (tmáx). Seroquel XR® muestra una farmacocinética proporcional a la dosis para dosis de hasta 800 mg administradas una vez al día. La concentración plasmática máxima (Cmáx) y el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (ABC) para Seroquel XR® administrada una vez al día son comparables a los alcanzados por la misma dosis diaria total de fumarato de Quetiapina de liberación inmediata (Seroquel XR®) administrado dos veces al día. Las vidas medias de eliminación de Quetiapina y norquetiapina son aproximadamente 7 y 12 horas, respectivamente.
El clearance medio de Quetiapina en los ancianos es de aproximadamente 30 a 50% más bajo que el observado en adultos de 18 a 65 años.
No existen diferencias clínicamente relevantes en el clearance oral aparente observado (Cl/F) y la exposición a Quetiapina entre los sujetos con esquizofrenia y trastorno bipolar.
El clearance plasmático medio de Quetiapina se redujo en aproximadamente un 25% en sujetos con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73m2), pero los valores de clearance individuales están dentro del rango para sujetos normales. La fracción molar media de dosis de Quetiapina libre y del metabolito activos plasmático humanos norquetiapina es <5% excretada en la orina.
La Quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado, siendo el compuesto original responsable de menos del 5% del material relacionado con el fármaco sin alterar en orina o heces tras la administración de Quetiapina radiomarcada. Aproximadamente un 73% de la radioactividad se excreta en orina y 21% en heces. El clearance plasmático medio de Quetiapina se redujo en aproximadamente un 25% en personas con insuficiencia hepática grave (cirrosis alcohólica estable). Como la Quetiapina se metaboliza en gran medida por el hígado, se esperan niveles plasmáticos elevados en la población con insuficiencia hepática. En estos pacientes pueden ser necesarios ajustes de dosis (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").
Investigaciones in vitro establecieron que la CYP3A4 es la principal enzima responsable del metabolismo del citocromo P450 de la Quetiapina. Norquetiapina se forma principalmente y se elimina a través de CYP3A4. Quetiapina y varios de sus metabolitos (incluyendo norquetiapina) resultaron ser inhibidores débiles de las actividades de citocromo humano P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 in vitro. La inhibición de CYP in vitro se observa sólo a concentraciones aproximadamente 5 a 50 veces mayores que las observadas en un rango de dosis de 300 a 800 mg/día en seres humanos. En base a estos resultados in vitro, es poco probable que la coadministración de Quetiapina con otros fármacos pueden tener como resultado una inhibición clínicamente significativa del metabolismo del otro fármaco mediado por el citocromo P450. A partir de estudios en animales, parece que Quetiapina puede inducir enzimas del citocromo P450. En un estudio de interacción específico en pacientes psicóticos, sin embargo, no se observó aumento en la actividad del citocromo P450 tras la administración de Quetiapina.
En un estudio sobre los efectos de los alimentos en la biodisponibilidad de Quetiapina, se encontró que una comida rica en grasas produce aumentos estadísticamente significativos en la Cmáx y ABC de Seroquel XR® de 44% a 52% y 20% a 22%, respectivamente, para los comprimidos de 50 mg y 300 mg. Seroquel XR® debe tomarse al menos una hora antes de una comida.
Niños y adolescentes (10 a 17 años de edad)
Se muestrearon datos farmacocinéticos en 9 niños de 10-12 años de edad y 12 adolescentes, que se encontraban en tratamiento en estado estacionario con 400 mg de Quetiapina (Seroquel XR®) 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 adultos, aunque la Cmáx en los niños estuvo en el extremo superior del rango observado en los adultos. Las ABC y Cmáx 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 adultos.
No hay información disponible para Seroquel XR® en niños y adolescentes.
Datos preclínicos sobre seguridad
No hubo evidencia de genotoxicidad en una serie de ensayos in vitro y en estudios de genotoxicidad in vivo. En animales de laboratorio a un nivel de exposición clínicamente relevante se observaron las siguientes desviaciones, las cuales aún no han sido confirmadas en el largo plazo la investigación clínica: en ratas, se observó deposición de pigmento en la glándula tiroides; en monos Cynomolgus se observó hipertrofia de las células foliculares de la tiroides, una disminución en los niveles plasmáticos de T3, disminución de la concentración de hemoglobina y una disminución del recuento de glóbulos rojos y blancos; y en perros, opacidad del cristalino y cataratas.
Tomando estos resultados en consideración, los beneficios del tratamiento con Quetiapina necesitan ser equilibrados contra los riesgos de seguridad para el paciente.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Existen diferentes programas de dosificación para cada indicación. Por lo tanto, se debe garantizar que los pacientes reciban información clara sobre la dosis adecuada para su condición.
Seroquel XR® debe administrarse una vez al día, sin alimentos (al menos una hora antes de una comida). Los comprimidos deben tragarse enteros y no dividirse, masticarse ni triturarse.
Adultos
Para el tratamiento de la esquizofrenia
La dosis diaria en el inicio de la terapia es de 300 mg el día 1 y 600 mg el día 2.
La dosis diaria recomendada es de 600 mg. No se ha demostrado mayor eficacia a dosis superiores a 600 mg, aunque algunos pacientes individuales podrían beneficiarse de una dosis de hasta 800 mg al día.
Las dosis mayores de 600 mg deben ser iniciadas por un especialista. La dosis se debe ajustar dentro del rango de dosis eficaz de 400 mg a 800 mg por día, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. Para la terapia de mantenimiento en la esquizofrenia no se requiere ajuste de dosis.
Para el tratamiento de episodios maníacos asociados al trastorno bipolar
La dosis diaria en el inicio de la terapia es de 300 mg el día 1, 600 mg en el día 2 y hasta 800 mg después del día 2.
La dosis se debe ajustar dentro del rango de dosis eficaz de 400 mg a 800 mg por día, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.
Para el tratamiento de episodios depresivos asociados al trastorno bipolar
Seroquel XR® debe administrarse una vez al día al acostarse. La dosis diaria total durante los primeros cuatro 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 ensayos clínicos, no se observó ningún beneficio adicional en el grupo de 600 mg en comparación con el grupo de 300 mg. Algunos pacientes individuales pueden beneficiarse de una dosis de 600 mg. En pacientes individuales, en caso de preocupaciones de tolerancia, los ensayos clínicos han indicado que puede considerarse la reducción de la dosis a un mínimo de 200 mg. En el tratamiento de episodios depresivos en el trastorno bipolar, el tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar.
Para la prevención de la recurrencia en el trastorno bipolar
Para la prevención de la recurrencia de episodios maníacos, depresivos o mixtos en el trastorno bipolar, los pacientes que han respondido a Seroquel XR® para el tratamiento agudo del trastorno bipolar, debe continuar con Seroquel XR® en la misma dosis administrada al acostarse. La dosis puede ajustarse dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente dentro del rango de dosis de 300 mg a 800 mg/día. Es importante que se utilice la dosis efectiva más baja para el tratamiento de mantenimiento.
Para complemento en el tratamiento de episodios depresivos mayores en TDM
Seroquel XR® debe administrarse antes de acostarse. La dosis diaria en el inicio de la terapia es de 50 mg el día 1 y 2, y 150 mg en el día 3 y 4. Se observó efecto antidepresivo a 150 y 300 mg/día en ensayos a corto plazo como tratamiento complementario (con amitriptilina, bupropión, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina y venlafaxina y a 50 mg/día en estudios de monoterapia a corto plazo. Existe un riesgo mayor de eventos adversos a dosis mayores. Los médicos, por lo tanto, deben asegurarse de que se utilice la dosis efectiva más baja, a partir de 50 mg/día, para el tratamiento.
La necesidad de aumentar la dosis de 150 a 300 mg/día debe basarse en la evaluación del paciente individual.
Cambio desde comprimidos de Seroquel® de liberación inmediata
Para una dosificación más conveniente, los pacientes que están siendo tratados con dosis divididas de comprimidos de Seroquel XR® de liberación inmediata (Seroquel XR® pueden cambiarse a Seroquel XR® en el equivalente a una dosis diaria total una vez al día. Para asegurar el mantenimiento de la respuesta clínica, puede ser necesario un período de ajuste de la dosis.
Ancianos
Como con otros antipsicóticos y antidepresivos, Seroquel XR® debe utilizarse con precaución en los ancianos, especialmente durante el período de dosificación inicial.
La tasa de titulación de la dosis de Seroquel XR® puede necesitar ser más lenta, y la dosis terapéutica diaria menor que la utilizada en pacientes más jóvenes. El clearance plasmático medio de Quetiapina se redujo en un 30% a 50% en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes. Los pacientes ancianos deben iniciarse con 50 mg/día. La dosis puede aumentarse en incrementos de 50 mg/día para una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.
En pacientes de edad avanzada con episodios depresivos mayores en el TDM, la administración se iniciará con 50 mg/día los días 1-3, aumentando a 100 mg/día el día 4 y 150 mg/día en el día 8. Debe utilizarse la dosis efectiva más baja, a partir de 50 mg/día. Basado en la evaluación individual del paciente, si se requiere aumentar la dosis a 300 mg/día, esto no debe ser antes del día 22 de tratamiento.
No han sido evaluadas la eficacia y seguridad en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el marco del trastorno bipolar.
Niños y adolescentes
Seroquel XR® no se recomienda para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para apoyar su uso en este grupo de edad.
Las pruebas disponibles de ensayos controlados con placebo en los ensayos clínicos con Seroquel XR® (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES", "REACCIONES ADVERSAS", "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES").
Insuficiencia renal
No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.
Insuficiencia hepática
La Quetiapina se metaboliza extensivamente por el hígado. Por lo tanto, Seroquel XR® se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática conocida, especialmente durante el período inicial. Los pacientes con insuficiencia hepática conocida deben iniciarse con 50 mg/día. La dosis puede aumentarse en incrementos de 50 mg/día hasta una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.

CONTRAINDICACIONES

Seroquel XR® está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes de este producto.
La administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como los inhibidores de la proteasa de HIV, agentes azoles antifúngicos, eritromicina, claritromicina y nefazodona están contraindicados (ver "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Como Seroquel XR® está indicado para el tratamiento de esquizofrenia, trastorno bipolar y como tratamiento complementario de los episodios depresivos mayores en pacientes con TDM, debe considerarse el perfil de seguridad con respecto al diagnóstico de cada paciente individual y la dosis que se administra.
La eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes con trastorno depresivo mayor no han sido evaluadas como tratamiento complementario, sin embargo se ha evaluado la eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes adultos como monoterapia (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES").
Niños y adolescentes (10 a 17 años de edad)
Seroquel XR®, no se recomienda para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para apoyar su uso en este grupo de edad.
Los ensayos clínicos con Seroquel XR® han demostrado que, además del perfil de seguridad conocido identificado en adultos (ver "REACCIONES ADVERSAS"), ocurrieron ciertos eventos adversos con una frecuencia mayor en niños y adolescentes en comparación con adultos (aumento del apetito, elevación de la prolactina sérica y síntomas extrapiramidales) y se identificó uno que no se había visto anteriormente en los estudios en adultos (aumento de la presión arterial). También se han observado cambios en las pruebas de función tiroidea en niños y adolescentes.
Por otra parte, las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con Seroquel XR® sobre el crecimiento y la maduración no se han estudiado más allá de 26 semanas. Se desconocen las consecuencias a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.
En ensayos clínicos controlados con placebo con niños y adolescentes tratados con Seroquel XR® Quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales en comparación con placebo en pacientes tratados por esquizofrenia y manía bipolar (ver "REACCIONES ADVERSAS").
Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico
La depresión se asocia con un riesgo mayor de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (sucesos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca dicha mejoría. La experiencia clínica general es, que el riesgo de suicidio, puede aumentar en las primeras etapas de recuperación. Además, los médicos deben considerar el riesgo potencial de eventos relacionados con el suicidio después de la interrupción brusca del tratamiento con Quetiapina, debido a los factores de riesgo conocidos para la enfermedad que se trata.
Otras condiciones psiquiátricas para las que se prescribe Seroquel XR® también pueden estar asociadas con un mayor riesgo de eventos relacionados con el suicidio.
Además, estas enfermedades pueden ser co-mórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones consideradas al tratar pacientes con episodios depresivos mayores, por tanto, deben observarse en el tratamiento de pacientes con otros trastornos psiquiátricos.
Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o aquellos que presenten un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, están en riesgo mayor de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir monitoreo cuidadoso durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.
Una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de aquellos de alto riesgo debe acompañar a la terapia farmacológica especialmente al inicio del tratamiento y tras cambios de dosis. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente 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 riesgo mayor de eventos relacionados con suicidio en pacientes adultos jóvenes (menores de 25 años de edad) que fueron tratados con Quetiapina en comparación con aquellos tratados con placebo (3,0% vs 0%, respectivamente). En estudios clínicos de los pacientes con TDM la incidencia de eventos relacionados con suicidio observada en pacientes adultos jóvenes (menores de 25 años de edad) fue de 2,1% (3/144) para Quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo.
Síntomas extrapiramidales
En ensayos clínicos controlados con placebo de pacientes adultos Quetiapina se asoció con una incidencia mayor de síntomas extrapiramidales en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor (ver "REACCIONES ADVERSAS" y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES").
El uso de Quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y la necesidad de movimiento, a menudo acompañado por una incapacidad para permanecer sentado o estar quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.
Disquinesia tardía
La disquinesia tardía es un síndrome potencialmente irreversible de movimientos involuntarios, disquinéticos que puede desarrollarse en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos incluyendo Quetiapina. Si se presentan signos y síntomas de disquinesia tardía, debe considerarse la reducción de la dosis o suspensión de Seroquel XR®. Los síntomas de disquinesia tardía pueden empeorar o aparecer incluso después de la interrupción del tratamiento (ver "REACCIONES ADVERSAS").
Somnolencia y mareos
El tratamiento con Quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, como la sedación (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En los ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar y trastorno depresivo mayor, el inicio fue por lo general dentro de los primeros 3 días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad leve a moderada. Los pacientes con depresión bipolar y pacientes con episodios depresivos mayores en TDM que experimentan somnolencia de intensidad grave pueden requerir un contacto más frecuente por un mínimo de dos semanas desde la aparición de somnolencia, o hasta que los síntomas mejoren y puede ser necesario considerar la interrupción del tratamiento.
El tratamiento con Quetiapina se ha asociado con hipotensión ortostática y mareos relacionados (ver "REACCIONES ADVERSAS") los cuales, como la somnolencia, tienen inicio por lo general durante la fase inicial de titulación de dosis. Esto podría aumentar la incidencia de lesiones accidentales (caídas), especialmente en la población anciana. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de actuar con precaución hasta que se familiaricen con los efectos posibles de la medicación.
Cardiovascular
Seroquel XR® se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebro-vascular u otras condiciones que predisponen a la hipotensión. Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante la fase inicial de titulación de dosis y, por lo tanto, si esto ocurre se debe considerar la reducción de la dosis o una titulación más gradual. En pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente puede considerarse un régimen de ajuste más lento.
Convulsiones
En ensayos clínicos controlados no se observaron diferencias en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con Quetiapina o placebo. Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución al tratar a pacientes con antecedentes de convulsiones (ver "REACCIONES ADVERSAS").
Síndrome neuroléptico maligno
El síndrome neuroléptico maligno se asoció con el tratamiento antipsicótico, incluyendo Quetiapina (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de creatinfosfoquinasa. En tal caso, debe suspenderse la administración de Seroquel XR® y aplicarse un tratamiento médico adecuado.
Neutropenia grave
La neutropenia grave (recuento de neutrófilos <0,5 x 109/l) ha sido informada de forma poco frecuente en los ensayos clínicos con Seroquel XR®. La mayoría de los casos de neutropenia grave tuvieron lugar dentro de un par de meses de haber comenzado la terapia con Seroquel XR®. No existe una relación aparente de dosis.
Durante la experiencia poscomercialización, la resolución de la leucopenia y/o neutropenia siguió a la suspensión del tratamiento con Quetiapina. Los factores de riesgo posibles para la neutropenia incluyen un recuento bajo pre-existente de glóbulos blancos (RGB) y antecedente de neutropenia inducida por fármacos.
Quetiapina debe suspenderse en pacientes con recuento de neutrófilos <1,0 x 109/l. Los pacientes deben observarse para detectar signos o síntomas de infección y controlarse el recuento de neutrófilos (hasta que excedan 1,5 x 109/l) (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES").
Interacciones
Ver también "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN".
El uso concomitante de Quetiapina con un inductor potente de enzimas hepáticas, como carbamazepina o fenitoína, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de Quetiapina, lo que podría afectar a la eficacia del tratamiento con Quetiapina. En los pacientes tratados con un inductor de enzimas hepáticas, la iniciación del tratamiento con Seroquel XR® sólo debe ocurrir si el médico considera que los beneficios de Seroquel XR® superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que cualquier cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).
Peso
Se ha informado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con Quetiapina, y deben ser controlados y manejados según el criterio clínico de conformidad con las directrices de tratamiento antipsicótico utilizadas (ver "REACCIONES ADVERSAS" y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES").
Hiperglucemia
Se ha reportado en raras ocasiones 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 informado que un aumento de peso previo puede ser un factor predisponente. Es aconsejable un seguimiento clínico apropiado, de acuerdo con las directrices de tratamiento antipsicótico utilizadas. Los pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico incluyendo Quetiapina, deben ser observados para detectar signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para diabetes mellitus deben ser controlados regularmente para detectar empeoramiento del control de la glucosa. El peso debe controlarse regularmente.
Lípidos
En los ensayos clínicos con Quetiapina se han observado aumentos de los triglicéridos, colesterol LDL y total, y disminuciones de colesterol HDL (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los cambios en los lípidos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.
Riesgos metabólicos
Teniendo en cuenta los cambios observados en el peso, la glucosa en sangre (ver "Hiperglucemia") y los lípidos vistos en estudios clínicos, puede haber un posible empeoramiento del perfil de riesgo metabólico en pacientes individuales, que deben tratarse como se considere clínicamente apropiado (ver "REACCIONES ADVERSAS").
Prolongación de QT
En los ensayos clínicos y su uso de acuerdo con el resumen de características del producto, Quetiapina no se asoció con un aumento persistente en los intervalos QT absolutos. En poscomercialización, se informó prolongación del intervalo QT con Quetiapina a las dosis terapéuticas (ver "REACCIONES ADVERSAS") y en sobredosis (ver "SOBREDOSIFICACIÓN"). Como con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba Quetiapina en los pacientes con enfermedad cardiovascular o antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT. También se debe tener precaución cuando se prescriba Quetiapina, ya sea con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, o bien concomitante con neurolépticos, especialmente en los ancianos, en pacientes con síndrome QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o la hipomagnesemia (ver "INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN").
Retiro
Los síntomas agudos de abstinencia tales como náuseas, vómitos, insomnio, dolor de cabeza, diarrea, mareos e irritabilidad se han descrito después de la interrupción abrupta de dosis altas de Quetiapina. Se recomienda la retirada gradual durante un período de por lo menos una o dos semanas (ver "REACCIONES ADVERSAS").
Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia
Seroquel XR® no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.
Se ha visto un riesgo aproximadamente tres veces mayor de eventos adversos cerebrovasculares en los ensayos aleatorios controlados con placebo en la población de demencia con antipsicóticos atípicos. El mecanismo para este aumento del riesgo no se conoce. Un aumento del riesgo no puede excluirse para otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Seroquel XR® debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para accidente cerebrovascular.
En un metaanalisis de fármacos antipsicóticos atípicos, se ha informado de que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tienen un mayor riesgo de muerte comparado con placebo. Sin embargo, en dos estudios de Quetiapina de 10 semanas controlados con placebo en la misma población de pacientes (n=710; edad media: 83 años, rango: 56-99 años) la incidencia de la mortalidad en los pacientes tratados con Quetiapina fue del 5,5% frente al 3,2% en el grupo placebo.
Los pacientes de estos ensayos murieron por una variedad de causas que fueron consistentes con las expectativas de esta población. Estos datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con Quetiapina y la muerte en pacientes ancianos con demencia.
Efectos hepáticos
Si se desarrolla ictericia, Seroquel XR® debe ser discontinuado.
Enfermedad concomitante
Han sido reportados disfagia (ver "REACCIONES ADVERSAS") y aspiración con Seroquel XR®. Aunque no ha sido establecida una relación causal con la neumonía por aspiración, Seroquel XR® se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.
Tromboembolismo venoso (TEV)
Se han reportado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con fármacos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso, identificarse antes y durante el tratamiento con Quetiapina y adoptarse las medidas de prevención.
Lactosa
Seroquel XR® comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.
Información adicional
Los datos de Quetiapina en combinación con valproato o litio en episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, la terapia de combinación fue bien tolerada (ver "REACCIONES ADVERSAS" y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES"). Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3. Un segundo estudio no demostró un efecto aditivo en la semana 6. No hay datos disponibles más allá de la combinación de 6 semanas.
Embarazo y lactancia
La seguridad y eficacia de Quetiapina durante el embarazo humano aún no han sido establecidas. Hasta el momento no existen indicaciones de peligrosidad en pruebas en animales, sin embargo, los posibles efectos sobre los ojos del feto no han sido examinados. Por lo tanto, Seroquel XR® sólo debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales. Después de embarazos en los que se utilizó Quetiapina, se observaron síntomas de abstinencia neonatal.
El grado en el que Quetiapina se excreta en la leche humana es desconocido. Las mujeres que están amamantando deberían ser aconsejadas para evitar la lactancia mientras estén tomando Seroquel XR®.
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, Quetiapina puede interferir con actividades que requieran alerta mental. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de no manejar u operar maquinaria hasta conocer su susceptibilidad individual a la misma.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Teniendo en cuenta los efectos principales de Quetiapina sobre el sistema nervioso central, Seroquel XR® se debe utilizar con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y alcohol.
CYP3A4 del citocromo P450 es la enzima principal responsable del metabolismo de Quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción en voluntarios sanos, la administración concomitante de Quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor de la CYP3A4, provocó un aumento de 5 a 8 veces en el ABC de Quetiapina. Con base en esto, el uso concomitante de Quetiapina con inhibidores de CYP3A4 está contraindicado. Tampoco se recomienda consumir jugo de pomelo durante el tratamiento con Quetiapina.
En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de Quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un inductor conocido de enzimas hepáticas), la coadministración de carbamazepina incrementó significativamente el clearance de Quetiapina. Este aumento en el clearance redujo la exposición sistémica a Quetiapina (determinada mediante el ABC) a un promedio de 13% de la exposición durante la administración de Quetiapina sola, aunque se observó un mayor efecto en algunos pacientes. Como consecuencia de esta interacción, pueden producirse concentraciones plasmáticas reducidas, lo que podría afectar la eficacia del tratamiento con Seroquel XR®. La coadministración de Quetiapina y fenitoína (otro inductor de enzima microsomal) causó un clearance altamente incrementado de Quetiapina en aproximadamente un 450%. En los pacientes tratados con un inductor de enzimas hepáticas, la iniciación del tratamiento con Seroquel XR® sólo debe producirse si el médico considera que los beneficios de Seroquel XR® superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que cualquier cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio) (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").
La farmacocinética de Quetiapina no se alteró significativamente por la coadministración de los antidepresivos imipramina (un inhibidor conocido de la CYP2D6) o fluoxetina (un inhibidor conocido de CYP3A4 y CYP2D6).
La farmacocinética de Quetiapina no se alteró significativamente por la coadministración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de Quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el clearance de Quetiapina de aproximadamente el 70%.
La farmacocinética de Quetiapina no se alteró tras la coadministración con cimetidina.
La farmacocinética de litio no se alteró cuando se administró conjuntamente con Quetiapina.
La farmacocinética de valproato de sodio y de Quetiapina no se alteraron de forma clínicamente relevante cuando se administraron conjuntamente.
No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos cardiovasculares comúnmente utilizados.
Se debe tener precaución cuando se utiliza Quetiapina de forma concomitante con medicamentos conocidos por causar un desequilibrio electrolítico o que aumentan el intervalo QTc.
Han habido informes de resultados falsos positivos en los inmunoensayos enzimáticos para metadona y los antidepresivos tricíclicos en pacientes que recibieron Quetiapina.
Se recomienda la confirmación de los resultados cuestionables de screening de inmunoensayo mediante una técnica de cromatografía adecuada.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas al fármaco más comúnmente notificadas a medicamentos con Quetiapina son somnolencia, mareos, boca seca, astenia leve, estreñimiento, taquicardia, hipotensión ortostática y dispepsia.
Como con otros antipsicóticos, aumento de peso, síncope, síndrome neuroléptico maligno, leucopenia, neutropenia y edema periférico, se han asociado con Quetiapina.
Las incidencias de reacciones adversas asociadas al tratamiento con Quetiapina, se tabulan a continuación según el formato recomendado por el consejo de organizaciones internacionales de ciencias médicas (CIOMS III, grupo de trabajo, 1995).
Las frecuencias de eventos adversos se clasifican de acuerdo a lo siguiente: muy frecuente (>1/10), frecuente (>1/100, <1/10), poco frecuente (>1/1000, <1/100, rara (>1/10000, <1/1000) y muy rara (<1/10000).
Trastornos de la sangre y el sistema linfático
Frecuente: leucopenia(1).
Poco frecuente: eosinofilia, trombocitopenia.
Desconocida: neutropenia(1).
Trastornos del sistema inmune
Poco frecuente: hipersensibilidad.
Muy raro: reacción anafiláctica(6).
Trastornos endócrinos
Frecuente: hiperprolactinemia(16).
Muy raro: secreción inadecuada de hormona antidiurética.
Trastornos metabólicos y nutricionales
Frecuente: apetito aumentado.
Poco frecuente: hiponatremia(20).
Muy raro: diabetes Mellitus(1,5,6).
Trastornos psiquiátricos
Frecuente: sueños anormales y pesadillas, ideación suicida y comportamiento suicida(21).
Rara: sonambulismo y otros eventos relacionados.
Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuente: mareo(4,17), somnolencia(2,17), dolor de cabeza.
Frecuente: síncope(4,17), síntomas extrapiramidales(1,22), disartria.
Poco frecuente: convulsión(1), síndrome de piernas inquietas, disquinesia tardía(1).
Trastornos cardíacos
Frecuente: taquicardia(4), palpitaciones(24).
Trastornos oculares
Frecuente: visión borrosa.
Trastornos vasculares
Frecuente: hipotensión ortostática(4,17).
Rara: tromboembolismo venoso(1).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuente: rinitis, disnea(24).
Trastornos gastrointestinales
Muy frecuente: boca seca.
Frecuente: estreñimiento, dispepsia, vómitos(26).
Poco frecuente: disfagia(1,8).
Trastornos hepatobiliares
Rara: ictericia(6), hepatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy Raro: angioedema(6), síndrome de Stevens-Johnson(6).
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Muy raro: rabdomiólisis.
Trastornos del sistema reproductor y de la mama
Poco frecuente: disfunción sexual.
Raro: priapismo, galactorrea, hinchazón de pechos, trastorno menstrual.
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración
Muy frecuente: síntomas de abstinencia (discontinuación)(1,10).
Frecuente: astenia leve, edema periférico, irritabilidad, pirexia.
Raro: síndrome neuroléptico maligno(1), hipotermia.
Estudios complementarios
Muy frecuente: elevaciones de los niveles de triglicéridos en suero(1,11), elevaciones en el colesterol total (predominantemente colesterol LDL)(1,12), disminuciones en el colesterol HDL(1,18), aumento de peso(9), disminución de hemoglobina(23).
Frecuente: elevaciones de las transaminasas séricas (ALT, AST)(3), disminución del recuento de neutrófilos(1), glucosa en sangre aumentada a niveles de hiperglucemia(1,7), disminuciones en T4 total(25), disminuciones en T4 libre(25), disminuciones en T3 total, aumentos en TSH(25).
Poco frecuente: elevaciones de los niveles de gamma-GT4, disminución de recuento de plaquetas(14) prolongación QT(1,13,19), disminuciones en T3 libre.
Raro: elevaciones de la creatinfosfoquinasa en sangre(15).
(1) Ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES".
(2) Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las primeras dos semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de Quetiapina.
(3) Se han observado aumentos asintomáticos de las transaminasas séricas (ALT, AST) o los niveles de gamma-GT en algunos pacientes tratados con Quetiapina.
(4) Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa-1-adrenérgica, Quetiapina puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante la fase inicial de titulación de dosis (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").
(5) Se ha informado la exacerbación de una diabetes preexistente en casos muy raros.
(6) El cálculo de la frecuencia de estas reacciones adversas sólo se ha tomado de los datos poscomercialización con la formulación de liberación inmediata de Seroquel ®.
(7) Glucosa en sangre en ayunas >7,0 mmol/l o una glucemia no en ayunas >11,1 mmol/l, por lo menos en una ocasión.
(8) Sólo se observó un aumento en la tasa de disfagia con Quetiapina frente a placebo en los ensayos clínicos en depresión bipolar.
(9) Basado en un aumento >7% en el peso corporal desde las condiciones iniciales. Ocurre predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en los adultos.
(10) Se han observado los siguiente síntomas de abstinencia en forma más frecuente en ensayos clínicos de monoterapia controlados con placebo, que evaluaron los síntomas de discontinuación: insomnio, nausea, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad.
La incidencia de estas reacciones disminuyó significativamente tras 1 semana postdiscontinuación.
(11) Triglicéridos >200 mg/dl (= 2,258 mmol/l) (pacientes >18 años de edad) ó >150 mg/dl (= 1,694 mmol/l) (pacientes <18 años de edad) en por lo menos una ocasión.
(12) Colesterol >240 mg/dl (>6,2064 mmol/l) (pacientes = 18 años de edad) ó >200 mg/dl (= 5,172 mmol/l) (pacientes <18 años de edad) en por lo menos una ocasión. Un aumento del colesterol LDL de >30 mg/dl (>0,769 mmol/l) ha sido muy comúnmente observado. El cambio promedio en los pacientes que tenían este aumento fue de 41,7 mg/dl (1,07 mmol/l).
(13) Ver el texto a continuación.
(14) Plaquetas <100x109/l, por lo menos en una ocasión.
(15) Basándose en informes de reacciones adversas de ensayos clínicos de aumento de creatinfosfoquinasa sérica no asociado con síndrome neuroléptico maligno.
(16) Niveles de prolactina (pacientes >18 años de edad): >20 mcg/l (>869,56 pmol/l) en hombres; >30 mcg/l (>1304,34 pmol/l) en mujeres en cualquier momento.
(17) Puede dar lugar a caídas.
(18) Colesterol HDL<40 mg/dl (1,025 mmol/l) en hombres; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) en mujeres en cualquier momento.
(19) La incidencia de pacientes que tienen un cambio de QTc de <450 ms a >450 ms, con un aumento de >30 ms. En ensayos controlados con placebo con Quetiapina, el cambio medio y la incidencia de pacientes que tienen un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre Quetiapina y placebo.
(20) Cambio desde >132 mmol/l a <132 mmol/l, por lo menos en una ocasión.
(21) Durante el tratamiento con Seroquel XR® o poco después de la interrupción del tratamiento se notificaron casos de ideación y comportamiento suicida (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").
(22) Ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES".
(23) Se produjo disminución de la hemoglobina a <13 g/dl hombres, <12 g/dl en mujeres, al menos en una ocasión en el 11% de los pacientes con Quetiapina en todas las pruebas incluidas las extensiones de estudio abierto. En ensayos a corto plazo controlados con placebo, se produjo disminución de la hemoglobina a <13 g/dl en hombres, <12 g/dl en mujeres, al menos en una ocasión en el 8,3% de los pacientes con Quetiapina en comparación con el 6,2% de los pacientes tratados con placebo. En los ensayos de abstinencia a largo plazo al azar, el tiempo de inicio de la disminución de la hemoglobina es variable y la tendencia en la incidencia de la disminución de la hemoglobina se redujo con mayor exposición.
(24) Estos informes a menudo se produjeron en el contexto de taquicardia, mareos, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca / respiratoria subyacente.
(25) Sobre la base de los cambios desde la condición inicial normal hasta una valor potencial y clínicamente importante en cualquier momento posterior a la condición inicial en todos los ensayos. Los cambios en la 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 la TSH es >5 mUI/l en cualquier momento.
(26) Basado en el aumento de la frecuencia de los vómitos en pacientes de edad avanzada (>65 años de edad).
Se han comunicado muy raramente casos de prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicable, paro cardíaco y torsades de pointes con el uso de los neurolépticos y se consideran efectos de clase.
En ensayos clínicos controlados con placebo a dosis fija a corto plazo, el tratamiento con Quetiapina se asoció con disminución relacionada con la dosis de los niveles de hormona tiroidea. En ensayos clínicos a corto plazo controlados con placebo, la incidencia de los cambios potencial y clínicamente significativos en los niveles de la hormona tiroidea fueron: T4 total: 3,4% para Quetiapina frente a 0,6% para placebo; T4 libre: 0,7% para Quetiapina frente a 0,1% para placebo; T3 total: 0,54% para Quetiapina frente a 0,0% para el placebo y T3 libre: 0,2% para Quetiapina frente a 0,0% para el placebo. La incidencia de cambios en TSH fue de 3,2% para Quetiapina frente a 2,7% para placebo. En ensayos de monoterapia a corto plazo controlados con placebo, la incidencia de cambios recíprocos potencial y clínicamente significativos en T3 y TSH fue de 0,0% tanto para Quetiapina como para placebo y 0,1% para Quetiapina frente a 0,0% para placebo para los cambios en la T4 y TSH. Estos cambios en los niveles de hormona tiroidea generalmente no están asociados con hipotiroidismo clínico sintomático. La reducción en T4 total y libre fue máxima en las primeras seis semanas de tratamiento con Quetiapina, sin reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En casi todos los casos, la interrupción del tratamiento con Quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre el T4 libre y total, independientemente de la duración del tratamiento. En ocho pacientes, donde se midió la globulina fijadora de tiroxina sérica (TBG), los niveles de TBG no se modificaron.
Niños y adolescentes (10 a 17 años de edad)
Las mismas reacciones adversas descriptas anteriormente para adultos deben ser consideradas para niños y adolescentes. La siguiente tabla resume las reacciones adversas que se producen en una categoría de mayor frecuencia en niños y adolescentes (10-17 años) que en la población de adultos o las reacciones adversas que no han sido identificadas en la población adulta.
Las frecuencias de eventos adversos se clasifican de acuerdo a lo siguiente: muy frecuente (>1/10), frecuente (>1/100, <1/10), poco frecuente (>1/1000, <1/100, rara (>1/10000, <1/1000) y muy rara (<1/10000).
Trastornos del metabolismo y nutricionales
Muy frecuente: aumento del apetito.
Estudios complementarios
Muy frecuente: aumentos en la prolactina(1), aumento de la presión arterial(2).
Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuente: síntomas extrapiramidales(3).
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración
Frecuente: irritabilidad(4).
(1) Niveles de prolactina (pacientes <18 años de edad): >20 mcg/l (>869,56 pmol/l) en hombres; >26 mcg/l (>1130,428 pmol/l) en mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes tuvieron un aumento a un nivel de prolactina > 100 mcg/l.
(2) Basado en los cambios por encima de los umbrales de importancia clínica (adaptado de los criterios del Instituto Nacional de Salud UK) o aumento >20 mm Hg para la sistólica o >10 mm Hg para la presión arterial diastólica en cualquier momento, en dos estudios agudos (3-6 semanas) controlados con placebo en niños y adolescentes.
(3) Ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES".
(4) Nota: la frecuencia es consistente con la observada en adultos, pero la irritabilidad puede estar asociada con diferentes implicaciones clínicas en niños y adolescentes en comparación con los adultos.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se ha informado resultado mortal en los ensayos clínicos después de una sobredosis aguda de 13,6 gramos, y en poscomercialización en dosis tan bajas como 6 gramos de Seroquel XR® solo. Sin embargo, la supervivencia también ha sido informada después de sobredosis agudas de hasta 30 gramos. En la experiencia poscomercialización, se han dado casos muy raros de sobredosis de Quetiapina sola con resultado de muerte o de coma o prolongación de QT.
Pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular grave pueden tener un mayor riesgo de efectos de sobredosis (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").
En general, los signos y síntomas informados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión.
Tratamiento de la sobredosis
No existe un antídoto específico para Quetiapina. En casos de signos graves, deben considerarse la posibilidad de participación de medicamentos múltiples, y se recomiendan procedimientos de cuidados intensivos, incluyendo el establecimiento y el mantenimiento de una vía aérea abierta que asegure la oxigenación y ventilación adecuadas, y la supervisión y el apoyo del sistema cardiovascular. Considerando que la prevención de la absorción en sobredosis no ha sido investigada, puede considerarse lavaje gástrico (posterior a intubación, si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado junto con un laxante.
En casos de hipotensión refractaria por sobredosis de Quetiapina los pacientes deben tratarse con medidas adecuadas tales como fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos (epinefrina y dopamina se deben evitar, ya que la estimulación beta podría empeorar la hipotensión en el contexto de bloqueo alfa inducido por la Quetiapina).
Debe mantenerse una estrecha supervisión médica y monitoreo hasta que el paciente se recupere.
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.

PRESENTACIONES

Seroquel XR® 50: envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada de color durazno, grabado en una de las caras con "XR 50" y lisa en la otra.
Seroquel XR® 150: envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada de color blanco, grabado en una de las caras con "XR 150" y lisa en la otra.
Seroquel XR® 200: envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada de color amarillo, grabado en una de las caras con "XR 200" y lisa en la otra.
Seroquel XR® 300: envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada de color amarillo pálido, grabado en una de las caras con "XR 300" y lisa en la otra.
Seroquel XR® 400: envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada de color blanco, grabado en una de las caras con "XR 400" y lisa en la otra.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, SEROQUEL XR® 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.

Quetiapina se refiere en todo el texto a Seroquel XR® Comprimidos de Quetiapina de liberación inmediata.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro 46.865
Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Dispo Nro. 7723/16
Fecha de última revisión:

Seroquel XR® y Seroquel® son marcas registras del grupo de compañías AstraZeneca.
Seroquel XR® es un producto protegido por patente, propiedad de AstraZeneca.

Bajo licencia de AstraZeneca
Lugar de procedencia: Reino Unido - Estados Unidos de América.
Lugar donde se elabora el granel o semielaborado: AstraZeneca UK LTD. Silk Road Business Park, Macclesfield Cheshire, SK 10 2 NA, Reino Unido - AstraZeneca Pharmaceuticals LP., 587 Old Baltimore Pike, Newark, Delaware 19702, Estados Unidos de América.
Lugar de acondicionamiento primario y secundario: AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247 - AstraZeneca UK LTD. Silk Road Business Park, Macclesfield Cheshire, SK 10 2 NA, Reino Unido – Laboratorios Bagó S.A.

Distribuido importado y comercializado por:

Ética al servicio de la salud
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.