

Seroquel® 25
Seroquel® 100
Seroquel® 200
Seroquel® 300
Quetiapina
Comprimidos Recubiertos

Industria Inglesa
 EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA Psi. IV

FÓRMULA

Seroquel® 25: cada Comprimido Recubierto contiene: Quetiapina (como Fumarato de Quetiapina) 25 mg. Excipientes: Povidona, Fosfato Monoácido de Calcio, Lactosa Monohidrato, Amiloglucolato de Sodio, Estearato de Magnesio, Hipromelosa, Polietilenglicol 400, Dióxido de Titanio, Rojo Oxido Férrico, Amarillo Oxido Férrico, Celulosa Microcristalina c.s.

Seroquel® 100: cada Comprimido Recubierto contiene: Quetiapina (como Fumarato de Quetiapina) 100 mg. Excipientes: Povidona, Fosfato Monoácido de Calcio, Lactosa Monohidrato, Amiloglucolato de Sodio, Estearato de Magnesio, Hipromelosa, Polietilenglicol 400, Dióxido de Titanio, Amarillo Oxido Férrico, Celulosa Microcristalina c.s.

Seroquel® 200: cada Comprimido Recubierto contiene: Quetiapina (como Fumarato de Quetiapina) 200 mg. Excipientes: Povidona, Fosfato Monoácido de Calcio, Lactosa Monohidrato, Amiloglucolato de Sodio, Estearato de Magnesio, Hipromelosa, Polietilenglicol 400, Dióxido de Titanio, Celulosa Microcristalina c.s.

Seroquel® 300: cada Comprimido Recubierto contiene: Quetiapina (como Fumarato de Quetiapina) 300 mg. Excipientes: Povidona, Fosfato Monoácido de Calcio Dihidrato, Lactosa Monohidrato, Amiloglucolato de Sodio, Estearato de Magnesio, Hipromelosa, Polietilenglicol 400, Dióxido de Titanio, Celulosa Microcristalina c.s.

DESCRIPCIÓN

Seroquel® 25: Comprimido Recubierto - 6 mm redondo, biconvexo, de color durazno.
Seroquel® 100: Comprimido Recubierto - 8,5 mm redondo, biconvexo, de color amarillo.
Seroquel® 200: Comprimido Recubierto - 11 mm redondo, biconvexo, de color blanco.
Seroquel® 300: Comprimido Recubierto, con forma de cápsula, de color blanco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico.

INDICACIONES

Seroquel® está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar, ambos según DSM-IV.

Trastorno Bipolar

Seroquel® está indicado para el tratamiento de:

- Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar.
- Episodios maníacos agudos asociados con trastorno bipolar, ya sea en monoterapia como en tratamiento combinado con litio o ácido valproico.
- Terapia de mantenimiento del trastorno bipolar I en tratamiento combinado con litio o ácido valproico.

Depresión

La eficacia de **Seroquel®** se demostró en dos estudios clínicos, idénticos, de 8 semanas de duración, doble ciego controlado con placebo, azarizados que incluyeron pacientes con trastorno bipolar I o II. La efectividad no se evaluó en forma sistemática más allá de 8 semanas.

Manía

La eficacia de **Seroquel®** en la manía bipolar aguda fue establecida en dos estudios de 12 semanas con monoterapia y un estudio de 3 semanas con terapia combinada de pacientes bipolares I inicialmente hospitalizados por manía aguda durante 7 días como máximo. La efectividad de **Seroquel®** no se evaluó sistemáticamente en estudios clínicos más allá de 12 semanas en monoterapia.

Mantenimiento

La eficacia de **Seroquel®** como tratamiento de mantenimiento combinado con litio o ácido valproico fue establecida en dos estudios doble ciego controlado con placebo, azarizados, en pacientes con trastorno bipolar I. Cuando se decide utilizar **Seroquel®** por períodos prolongados en trastorno bipolar, se deben reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios del fármaco a largo plazo en forma individual para cada paciente (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Esquizofrenia

Seroquel® está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia. La eficacia de **Seroquel®** en esquizofrenia fue establecida en estudios controlados a corto plazo (6 semanas) en pacientes esquizofrénicos hospitalizados. La efectividad de **Seroquel®** en el uso a largo plazo, más allá de seis semanas, no ha sido sistemáticamente evaluada en ensayos controlados. Por lo tanto, el médico que elige usar **Seroquel®** por períodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del fármaco para cada paciente en particular. (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Mecanismo de acción

Quetiapina es un antipsicótico atípico. Quetiapina y su metabolito activo plasmático en humanos, N-desalquil quetiapina, interactúan con una gran variedad de receptores de neurotransmisores. Quetiapina y N-desalquil quetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT₂) y por los de dopamina (receptores D₁ y D₂). Quetiapina presenta mayor afinidad para los receptores de serotonina (5HT₂) en el cerebro que para los receptores de dopamina (D₁ y D₂) cerebrales. Adicionalmente N-desalquil quetiapina tiene alta afinidad por los receptores de serotonina 5HT₁. Quetiapina y N-desalquil quetiapina tienen también alta afinidad hacia receptores histaminérgicos y adrenérgicos alfa-1 con una menor afinidad por receptores adrenérgicos alfa-2. Quetiapina no posee una afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos o los receptores de benzodiazepinas.

Quetiapina es activa en las pruebas de actividad antipsicótica; por ejemplo, la prueba de evitación condicionada. El mecanismo por el cual N-desalquil quetiapina contribuye a la actividad farmacológica de **Seroquel®** en humanos no es conocido.

Efectos Farmacodinámicos

Los resultados de estudios en animales que permiten pronosticar la aparición de síntomas extrapiramidales (SEP), revelaron que Quetiapina sólo produce una ligera catalepsia cuando se administran dosis eficaces para bloquear los receptores D₂, que Quetiapina causa reducción selectiva en la despolarización de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas A10, versus las neuronas nigroestriatales A9 involucradas en la función motora, y que Quetiapina muestra una mínima capacidad distónica en monos sensibilizados con neurolepticos.

Eficacia clínica

En tres ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se utilizaron dosis variables de **Seroquel®** de 75 a 750 mg/día, no se encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento con **Seroquel®** y placebo en cuanto a la incidencia de SEP o al consumo concomitante de anticolinérgicos.

En cuatro ensayos clínicos controlados se evaluaron dosis de hasta 800 mg/día de

Seroquel® para el tratamiento de manía bipolar, en monoterapia y como terapia adyuvante a litio o valproato semisódico; no se obtuvieron diferencias entre **Seroquel®** y placebo en la incidencia de SEP o respecto del uso concomitante de anticolinérgicos en los grupos tratados.

Seroquel® no produce aumentos sostenidos de prolactina. En un ensayo clínico en el que se administraron dosis fijas múltiples, no se detectaron diferencias en los niveles de prolactina al final del estudio entre **Seroquel®** y el rango de dosis recomendado y placebo.

En ensayos clínicos, se ha demostrado que **Seroquel®** es eficaz en el tratamiento de los síntomas tanto positivos como negativos de esquizofrenia. En un ensayo clínico contra clorpromazina, y dos estudios contra haloperidol, se ha demostrado que **Seroquel®** tiene la misma eficacia a corto plazo.

En ensayos clínicos, **Seroquel®** ha mostrado ser eficaz como monoterapia o como terapia adyuvante en la reducción de síntomas maníacos en pacientes con manía bipolar. La dosis media promedio de la última semana de **Seroquel®** en respondedores, fue de aproximadamente 600 mg y alrededor del 85% de los respondedores se encontraron en el rango de dosis de 400 a 800 mg por día.

La eficacia de **Seroquel®** para el tratamiento de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar se estableció en 2 estudios idénticos, de 8 semanas, azarizados, doble ciego, controlados contra placebo (n=1045). Estos estudios incluyeron pacientes con trastorno bipolar, ya sea I o II, y evolución con o sin ciclo rápido. Los pacientes azarizados a **Seroquel®** recibieron dosis fijas de 300 mg o 600 mg una vez por día.

La eficacia de **Seroquel®** en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I se estableció en 2 ensayos controlados con placebo en pacientes (n=1326) que cumplieron los criterios del DSM-IV para trastorno bipolar I. En los dos estudios, **Seroquel®** fue superior al placebo en aumentar el tiempo a la recurrencia de un evento del estado de ánimo. El efecto del tratamiento estuvo presente tanto en los episodios maníacos como en los depresivos. El efecto de **Seroquel®** fue independiente de cualquier subgrupo específico (estabilizador del humor asignado, sexo, edad, raza, episodio bipolar más reciente, o recurrencia de la depresión).

Propiedades Farmacocinéticas

Quetiapina se absorbe bien y tiene un amplio metabolismo después de la administración oral. La administración con alimentos no afecta considerablemente la biodisponibilidad de Quetiapina. Quetiapina se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en 83%. Las concentraciones pico molares en estado de meseta del metabolito activo N-desalquil quetiapina son del 35% de aquellas observadas para Quetiapina. Las vidas medias de eliminación de Quetiapina y N-desalquil quetiapina son aproximadamente de 7 y 12 horas respectivamente.

Los ensayos clínicos demostraron que **Seroquel®** es eficaz cuando se administra dos veces al día. Esto fue confirmado por los resultados de un estudio basado en la tomografía con emisión de positrones (PET), en el cual se determinó que luego de la administración de Quetiapina, la ocupación de los receptores 5-HT₂ y D₂ se mantiene durante un período de hasta 12 horas.

La farmacocinética de Quetiapina y del N-desalquil quetiapina son lineales a través del rango de dosis aprobada y no difieren entre hombres y mujeres.

El clearance medio de Quetiapina en personas de edad avanzada es aproximadamente 30 a 50% menor que el registrado en adultos de 18 a 65 años.

El clearance plasmático medio de Quetiapina disminuyó en aproximadamente 25% en sujetos con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m²) y en sujetos con insuficiencia hepática (cirrosis alcohólica estable), pero los valores individuales de clearance se encuentran dentro del rango correspondiente a sujetos normales. El promedio de la fracción molar de dosis de Quetiapina libre y el metabolito humano activo N-desalquil quetiapina excretado en orina es menor al 5%.

Quetiapina se metaboliza ampliamente, ya que después de la administración de Quetiapina marcada radiactivamente, el compuesto original representa menos del 5% de las sustancias relacionadas con el medicamento detectadas en la orina y las heces. Alrededor del 73% de la radioactividad se excreta en la orina y 21% en las heces.

Las investigaciones in vitro establecieron que la CYP3A4 es la principal enzima del citocromo P-450 que interviene en el metabolismo de Quetiapina. N-desalquil quetiapina es primariamente formado y eliminado vía CYP3A4.

En un estudio de dosis múltiple en voluntarios sanos para evaluar la farmacocinética de Quetiapina al ser administrada antes y durante el tratamiento con ketoconazol, la coadministración dio por resultado un aumento en la C_{max} media y el ABC de Quetiapina del 235% y 522%, respectivamente, con una disminución correspondiente en el clearance oral medio de 84%. La vida media promedio de Quetiapina aumentó de 2,6 a 6,8 horas, pero el t_{max} promedio no tuvo cambio.

Se determinó que Quetiapina y varios de sus metabolitos (incluyendo N-desalquil quetiapina) son inhibidores débiles de las actividades de las enzimas 1A₂, 2C₉, 2C₁₉, 2D₆ y 3A₄ del citocromo P-450 humano in vitro. Esta inhibición in vitro es observada solo a concentraciones aproximadas entre 5 y 50 veces más altas que aquellas observadas al rango de dosis de 300 a 800 mg/día en humanos. Sobre la base de estos resultados in vitro, es poco probable que la administración concomitante de Quetiapina con otros medicamentos produzca una inhibición clínicamente significativa del metabolismo del otro medicamento por las enzimas del citocromo P-450.

Datos preclínicos de seguridad

Estudios de toxicidad aguda

Quetiapina tiene una baja toxicidad aguda. Los hallazgos en ratones y ratas después de la administración oral (500 mg/kg) o intraperitoneal (100 mg/kg) fueron característicos de un medicamento neuroleptico eficaz y abarcaron disminución de la actividad motora, ptosis, pérdida del reflejo de enderezamiento, presencia de líquido alrededor de la boca y convulsiones.

Estudios de toxicidad con la administración repetida

En estudios de dosis múltiples realizados en ratas, perros y monos, Quetiapina produjo los efectos esperados de un medicamento antipsicótico sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, sedación con dosis bajas y temblor, convulsiones y postración con dosis altas).

La hiperprolactinemia, inducida por la actividad antagonista de los receptores D₂ de dopamina, Quetiapina o sus metabolitos, varió entre especies pero fue más pronunciada en ratas; se observó una variedad de efectos similares a éste en el estudio de 12 meses como hiperplasia mamaria, aumento de peso de la hipófisis, disminución de peso del útero y aceleración del crecimiento de las hembras.

Se observaron efectos morfológicos y funcionales reversibles en el hígado, consistentes con la inducción de la enzima hepática, en ratones, ratas y monos. Se produjeron hipertrofia de células foliculares de la glándula tiroidea y cambios concomitantes en los niveles plasmáticos de la hormona tiroidea en ratas y monos.

La pigmentación de una serie de tejidos, en especial la tiroidea, no fue asociada con ningún efecto morfológico o funcional.

Se presentaron en perros, aumentos transitorios en la frecuencia cardíaca, sin estar acompañados por un efecto en la presión arterial.

Las cataratas triangulares posteriores observadas después de 6 meses en perros con dosis de 100 mg/kg/día fueron consistentes con la inhibición de la biosíntesis del colesterol en el cristalino. No se observaron cataratas en los monos "Cynomolgus" a los que se les administró hasta 225 mg/kg/día, ni en roedores.

El monitoreo en ensayos clínicos no reveló opacidades de la córnea relacionadas con el medicamento en seres humanos.

No se observó evidencia de reducción de neutrófilos o agranulocitosis en ninguno de los estudios de toxicidad.

Estudios de carcinogenicidad

En el estudio realizado en ratas (dosis de 0, 20, 75 y 250 mg/kg/día), la incidencia de adenocarcinomas mamarios aumentó con todas las dosis en ratas hembras, a raíz de la hiperprolactinemia prolongada.

En la rata macho (250 mg/kg/día) y el ratón (250 y 750 mg/kg/día), hubo una mayor incidencia de adenomas benignos de célula folicular tiroidea, consistente con mecanismos conocidos específicos de roedores, que resultan de la intensificación del clearance de tiroxina hepática.

Estudios de reproducción

Si bien en ratas se observaron efectos relacionados con los niveles elevados de prolactina (reducción marginal de la fertilidad de los machos y pseudogestación, prolongación de los períodos de diestro, aumento del intervalo antes del coito y reducción de la tasa de gestación), éstos no se aplican directamente a los seres humanos debido a las diferencias existentes entre las especies en cuanto al control hormonal de la reproducción.

Quetiapina no ejerce efectos teratogénicos.

Estudios de mutagénesis

Los estudios sobre toxicidad genética realizados con Quetiapina demuestran que no es un medicamento mutagénico ni clastogénico.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

Para el tratamiento de la esquizofrenia

Seroquel® debería ser administrado con una dosis inicial de 25 mg dos veces al día, con incrementos de 25 a 50 mg dos o tres veces al día sobre el segundo y el tercer día, según la tolerancia; hasta lograr un rango de dosis de 300 a 400 mg diarios hacia el cuarto día, repartidos en dos o tres veces al día. Posteriores ajustes de dosis, si estuvieran indicados, deberían ocurrir con intervalos no menores de 2 días. Cuando ajustes de dosis son necesarios, el aumento o descenso de la dosis recomendado es de 25 a 50 mg dos veces al día. Los mayores datos de eficacia con **Seroquel®** fueron obtenidos usando el régimen de tres veces al día, pero un estudio controlado con 225 mg dos veces al día fue también eficaz.

La eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia con **Seroquel®** fue demostrada en un rango de dosis de 150 a 750 mg/día, en los ensayos clínicos que demostraron la efectividad de **Seroquel®**. En un estudio de dosis respuesta, dosis por encima de 300 mg/día no demostraron ser más eficaces que dosis de 300 mg/día. Sin embargo, en otros estudios mayores a 800 mg/día no ha sido evaluada en los ensayos clínicos.

Para el tratamiento del trastorno bipolar

- Episodios depresivos

Seroquel® debe administrarse una vez por día, a la noche, comenzando con 50 mg/día (Día 1) hasta alcanzar los 300 mg/día (Día 4).

Los pacientes que recibieron 600 mg lo hicieron aumentando a 400 mg en el día 5 y a 600 mg/día en el día 8. La eficacia antidepresiva de **Seroquel®** fue demostrada tanto con 300 mg como con 600 mg, sin embargo no se vieron beneficios adicionales en el grupo tratado con 600 mg.

- Episodios maníacos

Como monoterapia o como terapia adyuvante a los estabilizadores del humor, las dosis diarias totales para los 4 primeros días de tratamiento son: 100 mg para el Día 1, 200 mg para el Día 2, 300 mg para el Día 3 y 400 mg para el Día 4 administradas en 2 tomas diarias. Los ajustes de la dosificación posteriores hasta 800 mg/día en el Día 6 deben ser en aumentos de no más de 200 mg por día. Puede ajustarse la dosis de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente en particular, en el rango de 200 a 800 mg/día. La dosis efectiva usual está en el rango de 400 a 800 mg/día. La seguridad de una dosis mayor a 800 mg/día no ha sido evaluada en ensayos clínicos.

- Mantenimiento

El mantenimiento de la eficacia en el trastorno bipolar I fue demostrado con la terapia con **Seroquel®** (administrado dos veces al día, en un rango de 400-800 mg por día) como tratamiento combinado con litio o ácido valproico. Generalmente durante la fase de mantenimiento los pacientes continúan con la misma dosis con la que fueron estabilizados en la fase de la estabilización.

Pacientes de edad avanzada

Al igual que otros antipsicóticos, **Seroquel®** debe usarse con precaución en las personas de edad avanzada, en particular al principio del período de administración. Los pacientes de edad avanzada deben comenzar el tratamiento con **Seroquel®** 25 mg/día. La dosis se debe aumentar diariamente, en incrementos de 25 a 50 mg, hasta alcanzar la dosis efectiva, la cual probablemente será menor que la empleada en pacientes más jóvenes.

Niños y adolescentes

No se han evaluado la seguridad y la eficacia de **Seroquel®** en niños y adolescentes, por lo cual no está aprobado su uso en éstos grupos de edad.

Compromiso renal y hepático

El *clearance* oral de Quetiapina se reduce aproximadamente un 25% en los pacientes con compromiso renal o hepático por lo cual debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática conocida.

Los pacientes con compromiso renal o hepático deben comenzar el tratamiento con **Seroquel®** 25 mg/día. La dosis se debe aumentar diariamente, en incrementos de 25 a 50 mg, hasta alcanzar la dosis efectiva.

Tratamiento de Mantenimiento

No hay evidencia que responda cuanto tiempo el paciente tratado con **Seroquel®** debe permanecer en mantenimiento. Está recomendado que los pacientes respondedores sigan con el tratamiento más allá de la respuesta de la etapa aguda, con la menor dosis necesaria para mantener la remisión. Periódicamente deberían ser reevaluados para determinar la continuidad del mantenimiento.

Reiniciación del tratamiento en pacientes que lo han discontinuado

Aunque no hay datos específicos de como reiniciar un tratamiento discontinuado, es recomendable reiniciar una titulación cuando el intervalo de la terapéutica fue mayor a una semana, y reinstalar la dosis de mantenimiento si el tiempo transcurrido de discontinuación fue menor a los siete días.

Cambios en el tratamiento antipsicótico

No hay indicaciones sistemáticas sobre como proceder al cambio de otro antipsicótico hacia **Seroquel®** en pacientes esquizofrénicos o en lo concerniente a su uso combinado con otros antipsicóticos. Mientras la discontinuación inmediata del antipsicótico previo puede ser aceptable en algunos pacientes, en otros una discontinuación gradual puede ser más apropiada. En todos los casos el período de superposición de antipsicóticos debería ser minimizado. Cuando el cambio proviene de un antipsicótico de depósito, la terapia con **Seroquel®** debe iniciarse en lugar de la siguiente inyección programada del antipsicótico previo.

La necesidad de continuar con la medicación para SEP existentes debe ser reevaluada en forma periódica.

CONTRAINDICACIONES

Seroquel® está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes de este producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia: los pacientes añosos con psicosis relacionada a demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos tienen un aumento en el riesgo de muerte comparado con placebo. El análisis de esos pacientes en 17 estudios controlados con placebo (moda de la duración: 10 semanas) reveló un riesgo de muerte en los pacientes tratados con droga de 1,6 a 1,7 veces que lo observado en pacientes tratados con placebo. En el curso de un estudio controlado de 10 semanas, la frecuencia de muertes en pacientes tratados con droga estuvo alrededor de

4,5%, en comparación con una frecuencia de alrededor del 2,6% en pacientes tratados con placebo.

Si bien las causas de muerte variaron, la mayoría fueron de origen cardiovascular (por ej. insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosas (por ej. neumonía). **Seroquel®** no está indicado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Seroquel® debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para accidente cerebrovascular o stroke.

Hiperprolactinemia: si bien en los estudios clínicos no se ha demostrado elevación de la prolactina con **Seroquel®**, se observó aumento en los niveles de prolactina en estudios con ratas y se asociaron con un aumento en las neoplasias de la glándula mamaria en ratas.

Estudios experimentales indican que, aproximadamente un tercio de las neoplasias mamarias en humanos son prolactina dependientes in vitro, un factor de potencial importancia en el caso de prescripción de estos fármacos en un paciente con cáncer de mama detectado previamente. A pesar que con compuestos que aumentan la prolactina se han reportado alteraciones tales como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia, en la mayoría de los pacientes se desconoce la significación clínica de las concentraciones séricas elevadas de prolactina.

Hasta la fecha no se ha detectado ni en los estudios clínicos, ni en los epidemiológicos una asociación entre la administración crónica de este tipo de fármacos y la tumorigénesis en humanos. La evidencia disponible se considera muy limitada para ser conclusiva en este momento.

Enfermedades cardiovasculares: **Seroquel®** debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares conocidas, u otras condiciones que predisponen a la hipotensión. **Seroquel®** puede producir hipotensión ortostática, especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis, esto es más frecuente en pacientes de edad avanzada que en pacientes más jóvenes. En estudios clínicos Quetiapina no se asoció con prolongación persistente del intervalo QTc. No obstante, al igual que con otros antipsicóticos, se deberá tener precaución al prescribir Quetiapina con fármacos de los cuales se sabe que pueden prolongar el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis: en los ensayos clínicos y en la experiencia de poscomercialización, se han reportado eventos de leucopenia / neutropenia temporalmente relacionados con los fármacos antipsicóticos atípicos, incluyendo al **Seroquel®**. También se reportó agranulocitosis (incluyendo casos fatales). Los posibles factores de riesgo para leucopenia / neutropenia incluyen recuentos leucocitarios (GB) bajos existentes previamente y antecedentes de leucopenia / neutropenia inducida por fármacos. Durante los primeros meses de terapia, los pacientes con recuentos leucocitarios bajos existentes previamente y con un antecedente de leucopenia / neutropenia inducida por fármacos deben tener hemogramas completos (recuento de células sanguíneas) monitoreados con frecuencia y deben discontinuar **Seroquel®** ante el primer signo de disminución de los GB en ausencia de otros factores causales.

Los pacientes con neutropenia deben ser cuidadosamente controlados por fiebre u otros síntomas o signos de infección y se los debe tratar inmediatamente si dichos síntomas o signos ocurren. A los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos < 1000/mm³) se les debe discontinuar **Seroquel®** y se les debe realizar el seguimiento de sus GB hasta la recuperación (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Crisis convulsivas: en los estudios clínicos han ocurrido convulsiones en 0,5 % de los pacientes tratados con **Seroquel®** comparado con 0,2% de aquellos que recibieron placebo y 0,7% de los que recibieron drogas activas de control. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes de crisis convulsivas o en aquellos con condiciones que potencialmente disminuyan el umbral convulsivo por ej. la demencia de Alzheimer. Las condiciones que disminuyen el umbral convulsivo son más prevalentes en la población mayor a 65 años.

Discinesia tardía: un síndrome de movimientos potencialmente irreversibles, involuntarios, discinéticos puede desarrollarse en pacientes tratados con drogas antipsicóticas. Si bien la frecuencia del síndrome parece ser más elevado en los pacientes de edad avanzada, especialmente en las mujeres ancianas, es imposible basarse en estimaciones de prevalencia para predecir, al instaurar el tratamiento antipsicótico, qué pacientes probablemente desarrollen el síndrome. Se desconoce si los productos medicinales antipsicóticos difieren en su potencial para causar discinesia tardía.

Síndrome neuroléptico maligno: el síndrome neuroléptico maligno se ha asociado con el tratamiento antipsicótico, incluido **Seroquel®**. Sus manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK). En tal caso, debe suspenderse la administración de **Seroquel®** y aplicarse un tratamiento médico adecuado.

Reacciones agudas de abstinencia: los síntomas agudos de abstinencia, tales como náuseas, vómitos e insomnio se han descrito en raras ocasiones luego de la suspensión abrupta de dosis elevadas de antipsicóticos. También se puede presentar recurrencia de síntomas psicóticos, y se ha reportado la aparición de trastornos de la motilidad involuntaria (tales como acatisia, distonía y discinesia). Por lo tanto, se aconseja una suspensión gradual.

Suicidio

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente al trastorno bipolar y a la esquizofrenia. Una estrecha supervisión de los pacientes de alto riesgo debe acompañar al tratamiento farmacológico. En 2 estudios clínicos de 8 semanas en pacientes con depresión bipolar (n=1048) la incidencia de ideación suicida o intento de suicidio emergente del tratamiento fue baja o similar al placebo (**Seroquel®** 300 mg, 6/350, 1,7%; **Seroquel®** 600 mg, 9/348, 2,6%; Placebo 7/347, 2,0%).

Hipotiroidismo

Los ensayos clínicos con **Seroquel®** demostraron una disminución relacionada con la dosis de la tiroxina total y libre (T4) de un 20% aproximadamente en el rango de dosis terapéutica más alto y fue máxima en las primeras dos a cuatro semanas de tratamiento y se mantuvo sin adaptación o progresión durante el tratamiento crónico ulterior. En general, estos cambios no tuvieron significación clínica y en la mayoría de los pacientes la TSH se mantuvo sin cambios y las concentraciones de TBG se mantuvieron sin cambios. En casi todos los casos, la interrupción del tratamiento con **Seroquel®** se asoció con una reversión de los efectos sobre la T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento. Alrededor del 0,7% (26/3489) de los pacientes tratados con **Seroquel®** experimentaron aumentos de la TSH en estudios en monoterapia. Seis de los pacientes con incrementos de TSH requirieron tratamiento de reemplazo tiroideo. En los estudios en manía como adyuvante, donde **Seroquel®** se agregó al litio o al divalproex, el 12% (24/196) de los pacientes tratados con **Seroquel®** en comparación con el 7% (15/203) de los pacientes tratados con placebo tuvieron concentraciones elevadas de TSH. De los pacientes tratados con **Seroquel®** con concentraciones elevadas de TSH, 3 tuvieron, en forma simultánea, concentraciones bajas de T4 libre.

Elevación de colesterol y triglicéridos

En los estudios de esquizofrenia, la proporción de pacientes con elevaciones a niveles de colesterol ≥ 240 mg/dl y de triglicéridos ≥ 200 mg/dl fueron 16% y 23% respectivamente, para los pacientes tratados con **Seroquel®**, en comparación con 7% y 16% respectivamente, para los que recibieron placebo. En los estudios de depresión bipolar, la proporción de pacientes con elevaciones de colesterol y triglicéridos a tales niveles fueron 9% y 14% respectivamente, para los pacientes tratados con **Seroquel®**, en comparación con 6% y 9% respectivamente, para los que recibieron placebo.

Elevación de transaminasas

Se han reportado elevaciones transitorias y reversibles de transaminasas séricas (principalmente transaminasa glutámico-pirúvica). En los estudios de esquizofrenia, la proporción de pacientes con elevaciones de transaminasas > 3 veces el límite superior del rango normal de referencia, en un conjunto de estudios controlados contra placebo de 3 a 6





semanas, fue aproximadamente 6% para **Seroquel**[®], en comparación con 1% para el placebo. En los estudios de manía bipolar aguda, la proporción de pacientes con elevaciones de transaminasas >3 veces el límite superior del rango normal de referencia, en un conjunto de estudios controlados contra placebo de 3 a 12 semanas, fue aproximadamente 1%, tanto para **Seroquel**[®] como para el placebo. Estas elevaciones de transaminasas tuvieron lugar usualmente dentro de las 3 primeras semanas de tratamiento con el fármaco, y rápidamente retornaron a los niveles previos al estudio sin que se discontinuara el tratamiento con **Seroquel**[®]. En los estudios de depresión bipolar, la proporción de pacientes con elevaciones de transaminasas >3 veces el límite superior del rango normal de referencia, en dos estudios controlados contra placebo de 8 semanas, fue 1% para **Seroquel**[®] y 2% para el placebo.

Interacciones (ver "Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción")

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

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

Hiperglucemia y Diabetes mellitus

En pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo la Quetiapina, se reportó hiperglucemia, en algunos casos severa y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte (ver "REACCIONES ADVERSAS"). La evaluación de la relación entre la administración de antipsicóticos atípicos y anomalías de la glucosa se ve complicada por la posibilidad de un aumento del antecedente de riesgo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y por el incremento de la incidencia de diabetes mellitus en la población general. Dado estos elementos de confusión, no se comprende completamente la relación entre la administración de antipsicóticos atípicos y las reacciones adversas relacionadas con hiperglucemia. No obstante, los estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia emergente del tratamiento en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Las estimaciones precisas de reacciones adversas relacionadas con hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos no están disponibles. Los pacientes con un diagnóstico demostrado de diabetes mellitus que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados regularmente por agravamiento en el control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que están iniciando tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizar pruebas de glucosa en sangre en ayunas al comienzo del tratamiento y en forma periódica durante el tratamiento. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser monitoreado para detectar síntomas de hiperglucemia incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizar pruebas de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia resolvió cuando se discontinuó la administración del antipsicótico atípico; no obstante, algunos pacientes necesitan continuar con el tratamiento antidiabético a pesar de la discontinuación del fármaco sospechado.

Priapismo

Se ha reportado un caso de priapismo en un paciente que recibía **Seroquel**[®] antes del inicio de la comercialización. Si bien no se ha establecido la relación causal con el uso de **Seroquel**[®], se ha reportado que otros fármacos con efectos bloqueantes alfa-adrenérgicos inducen priapismo, y es posible que **Seroquel**[®] comparta esta capacidad. El priapismo severo puede requerir una intervención quirúrgica.

Regulación de la temperatura corporal

Si bien no se ha reportado con **Seroquel**[®], la perturbación de la capacidad del organismo para reducir la temperatura corporal central ha sido atribuida a los agentes antipsicóticos. Se aconseja precaución apropiada al prescribir **Seroquel**[®] a pacientes que experimentarán condiciones que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ej. ejercicios extenuantes, exposición a calor extremo, recibir medicación concomitante con actividad anticolinérgica o estar expuesto a deshidratación.

Disfagia

Se han asociado alteración de la movilidad esofágica y aspiración con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía aspirativa es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada, en particular, los que padecen demencia tipo Alzheimer avanzada. **Seroquel**[®] y otros fármacos antipsicóticos deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía aspirativa.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Los riesgos de utilizar **Seroquel**[®] en combinación con otros fármacos no se han evaluado de manera exhaustiva en estudios sistemáticos. Dados los efectos primarios del SNC de **Seroquel**[®], se debe tener precaución al tomarlo con otros fármacos de acción central. La Quetiapina potenció los efectos cognitivos y motores del alcohol en un ensayo clínico llevado a cabo en sujetos con trastornos psicóticos seleccionados; las bebidas alcohólicas deben limitarse mientras se tome Quetiapina. Debido a su capacidad potencial para inducir hipotensión, **Seroquel**[®] puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

Seroquel[®] puede antagonizar los efectos de levodopa y de agonistas dopaminérgicos.

El efecto de otros fármacos con Quetiapina

Finitoína

La coadministración de la Quetiapina (250 mg tres veces/día) y finitoína (100 mg tres veces/día) aumentó 5 veces el clearance oral medio de la Quetiapina. Puede requerirse aumento de la dosis de **Seroquel**[®] para mantener el control de los síntomas de la esquizofrenia en pacientes que reciben Quetiapina y finitoína, u otros inductores de enzimas hepáticas (por ejemplo, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, glucocorticoides). Se debe tener precaución si se suspende la finitoína y se reemplaza por un no inductor (por ejemplo, valproato. Ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Divalproex

La coadministración de Quetiapina (150 mg dos veces al día) y divalproex (500 mg dos veces al día) aumentó la concentración plasmática máxima media de la Quetiapina en estado de equilibrio en un 17% sin afectar el grado de absorción o clearance oral medio.

Tioridazina

La tioridazina (200 mg dos veces al día) aumentó el clearance oral de la Quetiapina (300 mg dos veces al día) en un 65%.

Cimetidina

La administración de múltiples dosis diarias de cimetidina (400 mg tres veces al día durante 4 días) produjo una disminución del 20% en el clearance oral medio de la Quetiapina (150 mg tres veces al día). No se requiere ajuste de la dosis para Quetiapina cuando se administra con cimetidina.

Inhibidores del P-450 3A

La coadministración de ketoconazol (200 mg una vez por día durante 4 días), un inhibidor potente del citocromo P-450 3A, redujo el clearance oral de la Quetiapina en un 84%, produciendo un aumento del 335% en la concentración plasmática máxima de la Quetiapina. Se indica precaución cuando se administra **Seroquel**[®] con ketoconazol y otros inhibidores del citocromo P-450 3A (por ejemplo, itraconazol, fluconazol, y eritromicina).

Fluoxetina, Imipramina, Haloperidol, y Risperidona

La coadministración de fluoxetina (60 mg una vez por día); imipramina (75 mg dos veces al día), haloperidol (7,5 mg dos veces al día), o risperidona (3 mg dos veces al día) con Quetiapina (300 mg dos veces al día) no alteró la farmacocinética de la Quetiapina en el estado de equilibrio.

Efecto de la Quetiapina sobre otros fármacos

Lorazepam

El clearance oral medio de lorazepam (2 mg, dosis única) se redujo en un 20% en presencia de Quetiapina administrada en una dosis de 250 mg tres veces al día.

Divalproex

La concentración máxima media y el grado de absorción del ácido valproico total y libre en estado de equilibrio disminuyeron en un 10 a 12% cuando se administró divalproex (500 mg dos veces al día) con Quetiapina (150 mg dos veces al día). El clearance oral medio del ácido valproico total (administrado como divalproex 500 mg dos veces al día) aumentó un 11% en presencia de la Quetiapina (150 mg dos veces al día). Los cambios no fueron significativos.

Litio

La administración concomitante de la Quetiapina (250 mg tres veces al día) con litio no tuvo efecto en ninguno de los parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio del litio.

Antipirina

La administración de múltiples dosis diarias de hasta 750 mg/día (en un esquema de tres veces al día) de Quetiapina a sujetos con trastornos psicóticos seleccionados no tuvo efecto clínicamente relevante en el clearance de antipirina o recuperación urinaria de los metabolitos de la antipirina. Estos resultados indican que la Quetiapina no induce de manera significativa a las enzimas hepáticas responsables del metabolismo mediado por el citocromo P-450 de la antipirina.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo, Embarazo Categoría C: el potencial teratogénico de la Quetiapina se estudió en ratas Wistar y en conejos Dutch Belted administrados durante el período de organogénesis. No se detectó ninguna evidencia de efecto teratogénico en las ratas con dosis de 25 a 200 mg/kg o 0,3 a 2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m² o en conejos con 25 a 100 mg/kg o 0,6 a 2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m². Sin embargo, hubo evidencia de toxicidad embrio-fetal. Se detectaron retrasos en la osificación esquelética de los fetos de ratas con dosis de 50 y 200 mg/kg (0,6 y 2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m²) y en conejos con 50 y 100 mg/kg (1,2 y 2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m²). El peso corporal fetal se redujo en los fetos de ratas con 200 mg/kg y en los fetos de conejos con 100 mg/kg (2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m² para ambas especies). Hubo un aumento de la incidencia de una anomalía menor de partes blandas (pliegue carpiario / tarsal) en los fetos de conejos con una dosis de 100 mg/kg (2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m²). Se observó evidencia de toxicidad materna (es decir, disminuciones en el aumento de peso corporal y/o muerto) con la dosis alta en el estudio de ratas y con todas las dosis en el estudio de conejos. En un estudio reproductivo peri/postnatal llevado a cabo en ratas, no se observaron efectos relacionados con el fármaco con dosis de 1, 10, y 20 mg/kg o 0,01, 0,12, y 0,24 veces la dosis humana máxima en base mg/m². Sin embargo, en un estudio peri/postnatal preliminar, hubo aumentos en la muerte fetal y de crías, y disminuciones en el peso medio de las crías con 150 mg/kg, o 3,0 veces la dosis humana máxima en base mg/m². No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y la Quetiapina debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Trabajo de Parto y Parto: se desconoce efecto de Quetiapina en el trabajo de parto y parto en seres humanos.

Período de Lactancia: la Quetiapina se excretó en la leche de los animales tratados durante la lactancia. Se desconoce si la misma se excreta en la leche humana. No se recomienda la lactancia para las mujeres que están recibiendo **Seroquel**[®].

Uso Pediátrico: no se ha establecido la seguridad y efectividad de **Seroquel**[®] en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico: de los 3700 pacientes aproximadamente de los estudios clínicos con **Seroquel**[®] 7% (232) tenían 65 años de edad o más. En general, no hubo evidencia de ninguna tolerabilidad diferente de **Seroquel**[®] en las personas de edad avanzada en comparación con adultos más jóvenes. De todos modos, la presencia de factores que pudieran disminuir la depuración farmacocinética, aumentar la respuesta farmacodinámica al **Seroquel**[®], o causar una menor tolerancia u ortostasia, en las personas de edad avanzada debe conducir a la consideración de una dosis de comienzo más baja, a un ajuste de dosis más lento, y a un cuidadoso control durante el período inicial de dosificación. La depuración plasmática media de **Seroquel**[®] disminuyó en un 30% a 50% en los pacientes de edad avanzada cuando se los comparó con pacientes más jóvenes (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Efecto sobre la capacidad para conducir un vehículo y operar maquinaria.

Dado que **Seroquel**[®] puede ocasionar somnolencia, se deberá aconsejar precaución a los pacientes que operen maquinaria peligrosa, incluidos los automotores.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas medicamentosas más frecuentemente reportadas con **Seroquel**[®] son: somnolencia, mareos, sequedad bucal, astenia leve, constipación, taquicardia, hipotensión ortostática y dispepsia.

Al igual que con otros antipsicóticos, se han asociado con **Seroquel**[®] síncope, síndrome neuroléptico maligno, leucopenia, neutropenia y edema periférico.

Las incidencias de las reacciones adversas asociadas al tratamiento con **Seroquel**[®] se tabulan a continuación en el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), Grupo de Trabajo III, 1995:

Frecuencia	Clase por aparato	Evento
Muy común (>10%)	Alteraciones del sistema nervioso	Vértigo, agitación, cefalea, somnolencia ¹ , sedación.
Común (> 1% < 10%)	Alteraciones generales	Astenia
	Alteraciones gastrointestinales	Constipación, sequedad bucal.
	Alteraciones hemáticas	Leucopenia
Común (>1% <10%)	Alteraciones cardíacas	Taquicardia, palpitaciones.
	Alteraciones gastrointestinales	Vómitos, dolor abdominal, gastroenteritis, dispepsia.
	Alteraciones generales	Fiebre, aumento del apetito, edema periférico, dorsalgia, aumento de peso, síndrome gripal, sudoración.
Común (>1% <10%)	Valores de laboratorio	Elevación de transaminasas séricas (TGO, TGP) y de gamma-glutamyltranspeptidasa. Descenso en el recuento de neutrófilos. Incremento en a glucosa sérica hacia niveles de hiperglucemia ⁴
	Alteraciones del sistema nervioso	Síncope, hipertonía, disartria, temblor, letargo.
	Alteraciones respiratorias, torácicas y del mediastino	Rinitis, faringitis, aumento de la tos, disnea.
	Alteraciones vasculares	Hipotensión ortostática ² .

Poco común (> 0,1% < 1%)	Alteraciones hemáticas	Eosinofilia, anemia, equimosis, linfadenopatía.
	Alteraciones del sistema inmune	Hipersensibilidad.
	Valores de laboratorio	Niveles elevados de triglicéridos medidos sin ayuno previo. Elevación del colesterol total.
	Alteraciones del sistema nervioso	Crisis convulsivas, discinesia tardía, alucinaciones, delirio, ataxia, apatía, marcha anormal, reacción maniaca, mioclonía, estupor, hemiplejía, hipercinesia, amnesia, síndrome de piernas inquietas.
	Alteraciones gastrointestinales	Disfagia, flatulencia, gingivitis, hemorroides, estomatitis, incontinencia fecal, proctorragia, reflujo gastroesofágico.
	Alteraciones cardiovasculares	Bradicardia, pulso irregular, tromboflebitis profunda, prolongación del intervalo QT, anomalía de la onda T, bloqueo de rama.
	Alteraciones respiratorias, torácicas y del mediastino	Neumonía, epistaxis, asma.
	Alteraciones metabólicas y nutricionales	Pérdida de peso, hiperlipidemia, intolerancia al alcohol, hipoglucemia, aumento de creatinina y de fosfatasa alcalina.
	Alteraciones cutáneas	Prurito, acné, eccema, dermatitis de contacto, rash maculopapular, seborrea, úlceras cutáneas.
	Alteraciones urogenitales	Dismenorrea, vulvovaginitis, impotencia, aumento de la libido, incontinencia urinaria, cistitis, orquitis.
	Alteraciones musculoesqueléticas	Artritis, artralgia, calambres, dolor óseo, fractura patológica, miastenia.
	Alteraciones endocrinológicas	Hipotiroidismo.
	Órganos de los sentidos	Visión anormal, acúfenos, ojo seco, conjuntivitis, dolor ocular, disgeusia.
Raros (0,01% < 0,1%)	Alteraciones urogenitales	Priapismo, disminución de la libido, ginecomastia, poliuria, insuficiencia renal aguda.
	Alteraciones del sistema nervioso	Afasia, coreoatetosis, labilidad emocional, neuralgia, hematoma subdural.
	Alteraciones generales	Cervicalgia, intento de suicidio, edema facial, escalofríos, reacción de fotosensibilidad, síndrome neuroléptico maligno.
	Alteraciones gastrointestinales	Hematemesis, melena, pancreatitis, obstrucción intestinal.
	Alteraciones cardiovasculares	Angina de pecho, fibrilación auricular, bloqueo AV de primer grado, insuficiencia cardíaca, anomalías del ST.
	Alteraciones respiratorias, torácicas	Hiperventilación, hipo. y del mediastino
	Alteraciones metabólicas	Glucosuria, gota, hipokalemia, intoxicación acuosa.
	Alteraciones cutáneas	Psoriasis, dermatitis exfoliativa.
	Alteraciones hemáticas	Hemólisis, trombocitopenia.
	Alteraciones endocrinológicas	Hipertiroidismo
	Alteraciones del sistema inmune	Reacción anafiláctica.
	Alteraciones metabólicas	Diabetes Mellitus 3

Puede presentarse somnolencia, generalmente durante las primeras dos semanas de tratamiento, que habitualmente desaparece al continuar el tratamiento con **Seroquel**[®].
 2 Al igual que con otros antipsicóticos que bloquean los receptores adrenérgicos alfa-1 **Seroquel**[®] puede causar hipotensión ortostática, asociada con mareo, taquicardia y, en algunos pacientes, con síncope, en particular durante el período inicial de ajuste de la dosis.
 3 Exacerbación de diabetes pre-existente ha sido reportada en varios casos.
 4 Glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl ó sin ayuno mayor o igual a 200 mg/dl en al menos una ocasión.

Se han comunicado casos infrecuentes de isquemia cerebral y accidente cerebrovascular.

Reacciones adversas relacionadas con la dosis

Se investigaron los datos de las reacciones adversas reportadas espontáneamente de un estudio en esquizofrenia comparando cinco dosis fijas de **Seroquel**[®] (75 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg y 750 mg/día) por la relación de las reacciones adversas con la dosis. Los análisis de regresión logística revelaron una respuesta positiva a la dosis ($p < 0,05$) para las siguientes reacciones adversas: dispepsia, dolor abdominal, y aumento de peso.

Síntomas extrapiramidales

En dos ensayos clínicos controlados con placebo para el tratamiento de la depresión bipolar administrando 300 mg y 600 mg de **Seroquel**[®], la incidencia de reacciones adversas potencialmente relacionadas con SEP fue del 12% en los dos grupos de dosis y del 6% en el grupo tratado con placebo. En estos estudios, la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo, acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, discinesia, distonía, inquietud, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotora y rigidez muscular) fue en general baja y no excedió el 4% en ningún grupo de tratamiento.

Signos vitales y estudios de laboratorio

Cambios en los Signos Vitales

La Quetiapina se asocia con hipotensión ortostática (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO").

Aumento de peso

En ensayos en esquizofrenia, las proporciones de pacientes que cumplieron un criterio de aumento de peso > 7% del peso corporal se compararon en un grupo de cuatro ensayos clínicos controlados con placebo de 3 a 6 semanas de duración, revelando una incidencia mayor estadísticamente significativa de aumento de peso para **Seroquel**[®] (23%) en comparación con placebo (6%). En los ensayos en manía con monoterapia las proporciones de pacientes cumpliendo el mismo criterio de aumento de peso fueron del 21% en comparación con el 7% con placebo y en los ensayos en manía con terapia adyuvante, la proporción de pacientes cumpliendo el mismo criterio de peso fue del 13% en comparación con el 4% con placebo. En ensayos en depresión bipolar, las proporciones de pacientes cumpliendo el mismo criterio de aumento de peso fueron del 8% en comparación con el 2% con placebo.

Cambios de laboratorio

Una evaluación de la experiencia previa a la comercialización de **Seroquel**[®] indicó que está asociado con incrementos asintomáticos de GPT y aumentos tanto del colesterol total como de los triglicéridos. En los ensayos clínicos de poscomercialización se observaron incrementos del colesterol total (predominantemente del colesterol LDL). (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO). En los ensayos clínicos controlados con placebo en monoterapia involucrando a 3368 pacientes tratados con **Seroquel**[®] y 1515 tratados con placebo, la incidencia de por lo menos una ocurrencia de un recuento de neutrófilos < 1,0 x 10⁹/l entre pacientes con un recuento de neutrófilos normal

en la determinación inicial y por lo menos una medición de laboratorio de seguimiento disponible fue del 0,3% (10/2967) en pacientes tratados con **Seroquel**[®], en comparación con el 0,1% (2/1349) en pacientes tratados con placebo. (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO").

Cambios en el ECG

Las comparaciones entre grupos para los ensayos agrupados controlados con placebo no reveló diferencias de **Seroquel**[®] / placebo estadísticamente significativas en las proporciones de pacientes experimentando cambios potencialmente importantes en los parámetros del ECG, incluyendo los intervalos QT, QTc y PR. No obstante, las proporciones de pacientes cumpliendo los criterios de taquicardia fueron comparados en cuatro ensayos clínicos controlados con placebo de 3 a 6 semanas de duración para el tratamiento de la esquizofrenia revelando una incidencia del 1% (4/399) para **Seroquel**[®] en comparación con una incidencia del 0,6% (1/156) para el placebo. En ensayos en manía bipolar aguda (en monoterapia), las proporciones de pacientes cumpliendo los criterios de taquicardia fue del 0,5% (1/192) para **Seroquel**[®] en comparación con una incidencia del 0% (0/178) para el placebo. En ensayos en manía bipolar aguda (como adyuvante), las proporciones de pacientes cumpliendo los mismos criterios fue del 0,6% (1/166) para **Seroquel**[®] en comparación con una incidencia del 0% (0/171) para el placebo. En ensayos de depresión bipolar, ninguno de los pacientes tuvo incrementos de la frecuencia cardíaca > 120 latidos por minuto. La administración de **Seroquel**[®] se asoció con un incremento medio de la frecuencia cardíaca, evaluada mediante ECG, de 7 latidos por minuto en comparación con un incremento medio de un latido por minuto entre los pacientes tratados con placebo. Esta leve tendencia a la taquicardia puede estar relacionada con el potencial de **Seroquel**[®] para inducir cambios ortostáticos (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO").

Experiencia poscomercialización

El período posterior a la aprobación de **Seroquel**[®] se identificaron las siguientes reacciones adversas. Dado que estas reacciones se reportan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con precisión su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Las reacciones adversas reportadas desde la introducción en el mercado, que estaban temporalmente relacionadas con la terapia con **Seroquel**[®] incluyen: reacción anafiláctica, síndrome de las piernas inquietas y leucopenia/neutropenia. Si un paciente desarrolla recuentos de glóbulos blancos bajos se debe considerar la discontinuación de la terapia. Los posibles factores de riesgo para leucopenia / neutropenia incluyen recuentos de glóbulos blancos bajos existentes previamente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. Otras reacciones adversas reportadas desde la introducción en el mercado, las cuales estuvieron temporalmente relacionadas con la terapia con **Seroquel**[®], pero no necesariamente causalmente relacionadas, incluyen las siguientes: agranulocitosis, cardiomiopatía, hiponatremia, miocarditis, rhabdomiólisis, síndrome de la secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y síndrome de Stevens-Johnson.

SOBREDOSIS

En los ensayos clínicos, se reportó supervivencia con sobredosis agudas de hasta 30 gramos de quetiapina. La mayoría de los pacientes que tomaron una sobredosis no experimentaron reacciones adversas o se recuperaron por completo de las reacciones reportadas. En un ensayo clínico se reportó un fallecimiento después de una sobredosis de 13,6 gramos de Quetiapina sola.

En general, los signos y síntomas comunicados correspondieron a una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del medicamento, es decir, somnolencia, sedación, taquicardia e hipotensión.

Pacientes con severa enfermedad cardiovascular preexistente pueden presentar un riesgo incrementado a los efectos de la sobredosis. Un caso, involucrando una sobredosis estimada de 9600 mg, se asoció con hipotensión y bloqueo cardíaco de primer grado. En la experiencia de poscomercialización hubo muy raros reportes de sobredosis con **Seroquel**[®] solo resultando en muerte, coma o prolongación del QT. No existe un antídoto específico de Quetiapina. En casos de intoxicación severa, debe considerarse la posibilidad de que otros medicamentos estén implicados, por lo que se recomienda la aplicación de procedimientos médicos intensivos, tales como establecer y mantener vías respiratorias permeables, garantizar una oxigenación y ventilación adecuadas y supervisar y apoyar el aparato cardiovascular.

Debe mantenerse estrecho control médico hasta que el paciente se recupere. Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología:

- 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.

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

PRESENTACIONES:

Seroquel[®] 25: Envases conteniendo 10 y 30 Comprimidos Recubiertos redondos, grabados con Seroquel 25, color anaranjado.

Seroquel[®] 100: Envase conteniendo 30 Comprimidos Recubiertos redondos, grabados con Seroquel 100, color amarillo.

Seroquel[®] 200: Envase conteniendo 30 Comprimidos Recubiertos redondos, grabados con Seroquel 200, color blanco.

Seroquel[®] 300: Envase conteniendo 30 Comprimidos Recubiertos alargados, grabados con Seroquel y 300, color blanco.

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.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 46.865. Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro. 078/09.

Bajo licencia de AstraZeneca.

Elaborado por AstraZeneca UK Limited, Macclesfield, Cheshire, Reino Unido. Importado por AstraZeneca Argentina.

Distribuido 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.