

## RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	PMS-QUETIAPINE
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta recubierta
<b>Fortaleza:</b>	200 mg
<b>Presentación:</b>	Frasco PEAD con 100 tabletas recubiertas.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	PHARMASCIENCE INC., Quebec, Canadá.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	PHARMASCIENCE INC., Quebec, Canadá. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	045-23D2
<b>Fecha de Inscripción:</b>	23 de octubre de 2023.
<b>Composición:</b>	
Cada tableta recubierta contiene:	
Quetiapina (en forma de fumarato)	200,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 15 a 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Esquizofrenia: Pms-QUETIAPINA (fumarato de quetiapina de liberación inmediata) está indicado para el manejo de las manifestaciones de la esquizofrenia.

La eficacia antipsicótica del fumarato de quetiapina de liberación inmediata se estableció en ensayos controlados con pacientes hospitalizados a corto plazo (6 semanas). La eficacia de la quetiapina fumarato de liberación inmediata en uso a largo plazo, es decir, durante más de 6 semanas, no se ha evaluado sistemáticamente en ensayos controlados de pacientes con manifestaciones de esquizofrenia.

Trastorno bipolar Pms-QUETIAPINA está indicado como monoterapia para:

Manejo agudo de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar.

Manejo agudo de episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar I y bipolar II.

La eficacia del fumarato de quetiapina de liberación inmediata en la manía bipolar se estableció en dos ensayos clínicos de 12 semanas de duración en pacientes bipolares

La seguridad y eficacia del fumarato de quetiapina para uso a largo plazo y para uso profiláctico en la manía bipolar no ha sido evaluado.

La eficacia del fumarato de quetiapina de liberación inmediata en la depresión bipolar se estableció en cuatro ensayos clínicos de 8 semanas que incluyeron pacientes bipolares I o bipolares II.

Pediatría (< 18 años): según los datos presentados y revisados por Health Canada, no se ha establecido la seguridad y eficacia de fumarato de quetiapina de liberación inmediata en pacientes pediátricos; por lo tanto, Health Canada no ha autorizado una indicación para uso pediátrico.

Geriatría

Geriatría (> 65 años de edad): Quetiapina fumarato de liberación inmediata no está indicado en pacientes de edad avanzada con demencia.

### **Contraindicaciones:**

Pms-QUETIAPINE (fumarato de quetiapina de liberación inmediata) está contraindicado en pacientes hipersensibles a este medicamento o a cualquier ingrediente de la formulación, incluido cualquier ingrediente no medicinal o componente del envase.

### **Precauciones:**

Ver Advertencias.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Aumento de la Mortalidad en Pacientes Ancianos con Demencia:

Los pacientes ancianos con demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con el placebo. Los análisis de trece ensayos controlados con placebo con varios antipsicóticos atípicos (duración modal de 10 semanas) en estos pacientes mostraron un aumento medio de 1,6 veces en la tasa de mortalidad en los pacientes relacionados con el fármaco. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (p. ej., insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (p. ej., neumonía) (ver 7.1.4 Geriatría, Uso en pacientes geriátricos con demencia).

General.

Regulación de la temperatura corporal: la alteración de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central se ha atribuido a los agentes antipsicóticos (incluido el fumarato de quetiapina). liberación inmediata). Se recomienda el cuidado adecuado cuando se prescriba pms-QUETIAPINA a pacientes que experimentarán condiciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura central, por ejemplo, ejercicio vigoroso, exposición a calor extremo, recibir medicación concomitante con actividad anticolinérgica, o estar sujetos a deshidratación.

Dependencia / Tolerancia: Ha habido informes de uso indebido, abuso, tolerancia y/o dependencia física de quetiapina. Estos casos incluyen pacientes adultos y adolescentes que usan quetiapina sola o con otras sustancias de abuso. Se necesita precaución al prescribir quetiapina pms a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. Se debe observar de cerca a los pacientes en busca de signos de mal uso o abuso de quetiapina (p. ej., desarrollo de tolerancia, aumentos en la dosis, comportamiento de búsqueda de drogas), particularmente si tienen antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Síntomas agudos de abstinencia (interrupción): Se han descrito síntomas agudos de interrupción tales como insomnio, náuseas, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareos e irritabilidad después de la interrupción abrupta de fármacos antipsicóticos, incluida la quetiapina. Se recomienda la retirada gradual durante un período de al menos una o dos semanas. Los síntomas generalmente se resolvieron después de 1 semana después de la interrupción.

#### Cardiovascular:

Hipotensión y síncope: Al igual que con otros fármacos que tienen una alta actividad bloqueadora de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ , la quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, taquicardia, mareos y, a veces, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis. Estos eventos pueden provocar caídas.

Se notificó síncope en el 1 % (35/4083) de los pacientes tratados con fumarato de quetiapina de liberación inmediata, en comparación con el 0,3 % (3/1006) con placebo y el 0,4 % (2/527) con fármacos de control activo. El riesgo de hipotensión y síncope puede reducirse mediante una titulación más gradual hasta la dosis objetivo.

pms-QUETIAPINA debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (p. ej., antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular u otras afecciones que predisponen a la hipotensión (p. ej., deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos).

Prolongación QT: En ensayos clínicos, la quetiapina no se asoció con un aumento persistente en los intervalos QT absolutos. Sin embargo, el efecto QT no se evaluó sistemáticamente en un estudio exhaustivo de QT. En la experiencia posterior a la comercialización, se han notificado casos de prolongación del intervalo QT a dosis terapéuticas en pacientes con enfermedades concomitantes y en pacientes que toman medicamentos que se sabe que causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT, y con sobredosis. Al igual que con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescribe quetiapina a pacientes con enfermedad cardiovascular o antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT. También se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos que aumentan el intervalo QT o con neurolépticos concomitantes, especialmente en pacientes con mayor riesgo de prolongación del intervalo QT, es decir, pacientes de edad avanzada, pacientes con síndrome de QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Miocardopatía y miocarditis: Se han notificado miocardopatía y miocarditis en ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización con quetiapina. Estos eventos se relacionaron temporalmente con la quetiapina; sin embargo, no se ha establecido una relación causal. El tratamiento debe reevaluarse en pacientes con sospecha de miocardopatía o miocarditis.

#### Endocrino y Metabolismo.

Empeoramiento de Más de un Parámetro Metabólico (entre Elevaciones de Colesterol y Triglicéridos; Hiperglucemia; Aumento de Peso): En algunos pacientes, se observó en estudios clínicos un empeoramiento de más de uno de los factores metabólicos de peso, glucosa en sangre y lípidos.

Los cambios en estos parámetros deben manejarse según corresponda desde el punto de vista clínico.

Elevaciones de colesterol y triglicéridos: casos muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ) de elevaciones de los niveles séricos de triglicéridos ( $\geq 2,258$  mmol/L en al menos una ocasión), elevaciones del colesterol total (predominantemente colesterol LDL) ( $\geq 6,2064$  mmol/L en al menos una ocasión), y se han observado disminuciones en el colesterol HDL ( $< 1,025$  mmol/L en

hombres; < 1,282 mmol/L en mujeres en cualquier momento) durante el tratamiento con quetiapina en ensayos clínicos.

Los cambios de lípidos deben manejarse según corresponda desde el punto de vista clínico.

En ensayos de esquizofrenia a corto plazo controlados con placebo, los pacientes tratados con fumarato de quetiapina de liberación inmediata mostraron aumentos medios desde el inicio en el colesterol y los triglicéridos del 11 % y el 17 %, respectivamente, en comparación con las disminuciones medias en los pacientes tratados con placebo. El colesterol LDL no se midió en estos ensayos.

En ensayos de depresión bipolar controlados con placebo a corto plazo, los pacientes tratados con fumarato de quetiapina de liberación inmediata tuvieron reducciones desde el inicio en el colesterol medio y aumentos desde el inicio en el triglicérido medio de 0,7 % y 12 %, respectivamente, en comparación con reducciones en el colesterol medio y aumentos en el colesterol medio. triglicéridos de 1,8% y 2% respectivamente para pacientes tratados con placebo.

Hiperglucemia: Al igual que con otros antipsicóticos, rara vez se han informado hiperglucemia y diabetes mellitus (incluida la exacerbación de diabetes preexistente, cetoacidosis diabética y coma diabético, incluidos algunos casos fatales) en conjunto (0,01 % - < 0,1 %) durante el uso de quetiapina en la experiencia posterior a la comercialización, a veces en pacientes sin antecedentes informados de hiperglucemia.

Se han observado aumentos en la glucosa en sangre e hiperglucemia, y reportes ocasionales de diabetes, en ensayos clínicos con quetiapina.

La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías de la glucosa se complica por la posibilidad de un mayor riesgo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población general.

Dados estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia no se comprende por completo. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con la hiperglucemia emergente del tratamiento en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. No se dispone de estimaciones precisas del riesgo de eventos adversos relacionados con la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Los pacientes deben tener un control basal y periódico de la glucosa en sangre. Se debe controlar a los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos para detectar síntomas de hiperglucemia, incluidos polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió cuando se suspendió el antipsicótico atípico; sin embargo, algunos pacientes requirieron la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de la interrupción del fármaco sospechoso. Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comienzan con antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados regularmente para detectar un empeoramiento del control de la glucosa.

Aumento de peso: en ensayos clínicos controlados de esquizofrenia (hasta 6 semanas), el aumento de peso promedio fue de aproximadamente 2,3 kg en comparación con un aumento de peso promedio de 0,1 kg en pacientes que tomaron placebo (n = 427). En ensayos abiertos de extensión, después de 9 a 13 semanas de monoterapia con fumarato de quetiapina, el aumento medio de peso fue de 1,58 kg (n = 170), después de 14 a 26 semanas, 0,26 kg, después de 27 a 39 semanas, 1,66 kg, después de 40 a las 52 semanas, -1,53 kg, y después de las 53 a las 78 semanas de tratamiento, el aumento medio de peso fue de 1,98 kg (n = 137). Estos datos se obtienen de ensayos abiertos no controlados; se desconoce la relevancia de estos hallazgos para la práctica clínica.

El cambio de peso con el tiempo pareció ser independiente de la dosis de quetiapina

En los ensayos clínicos de manía bipolar aguda controlados con placebo (hasta 12 semanas), el aumento de peso medio en pacientes que tomaban fumarato de quetiapina fue de 1,8 kg en comparación con una pérdida de peso media de 0,1 kg en pacientes que tomaban placebo. En pacientes que completaron las 12 semanas completas de tratamiento, el aumento de peso promedio en pacientes que tomaron quetiapina fumarato de liberación inmediata fue de 2,8 kg.

En los ensayos clínicos de depresión bipolar aguda controlados con placebo (8 semanas), el aumento de peso medio en los pacientes que tomaban fumarato de quetiapina de liberación inmediata fue de 1,15 kg en comparación con un aumento de peso medio de 0,1 kg en los pacientes que tomaban placebo. Durante el tratamiento de mantenimiento, los pacientes tratados con 300 mg de quetiapina fumarato de liberación inmediata o con placebo perdieron una media de 0,1 kg y 0,6 kg, respectivamente, mientras que los pacientes tratados con 600 mg de quetiapina fumarato de liberación inmediata ganaron una media de 0,8 kg. En los pacientes que completaron 40 y 54 semanas de tratamiento de mantenimiento, se observó una pequeña disminución media en el grupo de 300 mg de quetiapina fumarato de liberación inmediata (-0,2 kg) y en el grupo de placebo (-0,8 kg), mientras que en los pacientes del grupo de 600 mg de quetiapina fumarato de liberación inmediata grupo mostró un aumento de peso medio de 1,2 kg.

Según la base de datos acumulada de ensayos clínicos agudos controlados con placebo, se notificó un aumento de peso (basado en un aumento de peso corporal  $\geq 7\%$  desde el inicio) en el 9,6 % de los pacientes tratados con quetiapina y en el 3,8 % de los pacientes tratados con placebo, lo que ocurre predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos. Los pacientes deben tener un control inicial y periódico del peso corporal.

Hiperprolactinemia: Durante los ensayos clínicos con quetiapina, se produjo una elevación de los niveles de prolactina en el 3,6 % (158/4416) de los pacientes tratados con quetiapina en comparación con el 2,6 % (51/1968) de los que recibieron placebo.

Se observaron niveles elevados de prolactina con quetiapina en estudios con ratas. Como es común con los compuestos que estimulan la liberación de prolactina, la administración de quetiapina resultó en un aumento en la incidencia de neoplasias mamarias en ratas. Las diferencias fisiológicas entre ratas y humanos con respecto a la prolactina hacen que el significado clínico de estos hallazgos no esté claro.

Hasta la fecha, ningún estudio clínico ni epidemiológico ha demostrado una asociación entre la administración crónica de fármacos que estimulan la liberación de prolactina y la tumorigénesis mamaria. Sin embargo, los experimentos de cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama humanos son dependientes de la prolactina in vitro; factor de potencial importancia si se contempla la prescripción de estos fármacos en una paciente con cáncer de mama previamente detectado.

Las posibles manifestaciones asociadas con niveles elevados de prolactina son amenorrea, galactorrea y menorragia. La hiperprolactinemia prolongada, cuando se asocia con hipogonadismo, puede conducir a una disminución de la densidad mineral ósea tanto en mujeres como en hombres.

En el ensayo clínico de esquizofrenia de dosis fijas múltiples, no hubo diferencias en los niveles de prolactina al finalizar el estudio para el fumarato de quetiapina de liberación inmediata, en el rango de dosis recomendado, y el placebo.

Hipotiroidismo: los ensayos clínicos en esquizofrenia demostraron que el fumarato de quetiapina la liberación inmediata se asocia con una disminución relacionada con la dosis en la tiroxina total y libre (T4).

En promedio, la liberación inmediata de fumarato de quetiapina se asoció con una reducción media de alrededor del 20 % en los niveles de tiroxina (tanto total como libre). El cuarenta y dos por ciento de los pacientes tratados con fumarato de quetiapina mostró al menos una reducción del 30 % en la T4 total y el 7 % mostró al menos una reducción del 50 %. La reducción máxima de los niveles de tiroxina generalmente se produjo durante las primeras dos a cuatro semanas de tratamiento con fumarato de quetiapina. Estas reducciones se mantuvieron sin adaptación ni progresión durante el tratamiento a más largo plazo. Las disminuciones en T4 no se asociaron con cambios sistemáticos en TSH o signos o síntomas clínicos de hipotiroidismo. Aproximadamente el 0,4 % (12/2595) de los pacientes tratados con fumarato de quetiapina de liberación inmediata (estudios combinados de esquizofrenia y manía bipolar) experimentaron aumentos persistentes en la TSH, y el 0,25 % de los pacientes fueron tratados con reemplazo de la tiroides.

#### Gastrointestinal:

**Efecto antiemético:** De acuerdo con sus efectos antagonistas de la dopamina, la quetiapina puede tener un efecto antiemético. Tal efecto puede enmascarar signos de toxicidad debido a la sobredosis de otras drogas, o puede enmascarar síntomas de enfermedades tales como tumor cerebral u obstrucción intestinal.

**Disfagia y neumonía por aspiración:** Se han informado casos de disfagia y aspiración con quetiapina. Aunque no se ha establecido una relación causal con la neumonía por aspiración, la quetiapina debe usarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

**Estreñimiento y Obstrucción Intestinal:** El estreñimiento representa un factor de riesgo para la obstrucción intestinal. Se han notificado casos de estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye informes fatales en pacientes que tienen un mayor riesgo de obstrucción intestinal, incluidos aquellos que reciben múltiples medicamentos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o pueden no informar síntomas de estreñimiento. Pacientes con obstrucción gastrointestinal conocida o sospechada (p. ej., obstrucción intestinal, estenosis) o cualquier de las enfermedades/condiciones que afectan el tránsito intestinal (p. ej., íleo de cualquier tipo) también pueden tener un mayor riesgo de obstrucción intestinal.

#### Genitourinario:

**Priapismo:** Se han informado casos raros de priapismo con el uso de antipsicóticos, como el fumarato de quetiapina. Esta reacción adversa, al igual que con otros fármacos psicotrópicos, no pareció depender de la dosis y no se correlacionó con la duración del tratamiento.

#### Hematológico:

**Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis:** En ensayo clínico y poscomercialización se han notificado eventos de neutropenia, granulocitopenia y agranulocitosis (neutropenia grave con infección) durante el uso de antipsicóticos, incluida la quetiapina. Se recomienda que los pacientes se hagan un conteo sanguíneo completo (CBC) antes de comenzar quetiapina y luego periódicamente durante el tratamiento.

**Neutropenia grave ( $< 0,5 \times 10^9 /L$ ):** se ha notificado con poca frecuencia en ensayos clínicos de monoterapia a corto plazo controlados con placebo con quetiapina. La mayoría de los casos de neutropenia grave se han producido dentro de los dos primeros meses de iniciado el tratamiento con quetiapina. No hubo una relación de dosis aparente. Se debe considerar la neutropenia en pacientes que presentan infección, particularmente en ausencia de factores predisponentes obvios, o en pacientes con fiebre inexplicable, y se debe manejar según sea clínicamente apropiado. Ha habido casos raros de agranulocitosis entre todos los pacientes tratados con quetiapina durante los ensayos clínicos, así como informes posteriores a la comercialización (incluidos casos fatales). También ha habido

casos de agranulocitosis en pacientes sin factores de riesgo preexistentes. También se ha informado agranulocitosis con otros agentes de la clase.

Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen un recuento bajo de glóbulos blancos (WBC) preexistente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. Los pacientes con un WBC bajo preexistente o un antecedente de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos, se debe controlar con frecuencia el hemograma completo (CSC) durante los primeros meses de tratamiento y se debe suspender la quetiapina ante el primer signo de disminución de WBC en ausencia de otros factores causales. Los pacientes con neutropenia deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratado de inmediato si se presentan tales síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos  $< 1 \times 10^9 /l$ ) deben suspender la quetiapina y hacer un seguimiento de sus leucocitos hasta la recuperación.

Tromboembolismo venoso: Se ha notificado tromboembolismo venoso (TEV), incluido el embolismo pulmonar mortal, con fármacos antipsicóticos, incluido el fumarato de quetiapina de liberación inmediata, en informes de casos y/o estudios observacionales. Al prescribir quetiapina deben identificarse todos los factores de riesgo potenciales de TEV y tomarse medidas preventivas.

Hepático/Biliar/Pancreático.

Insuficiencia hepática: Se observó una disminución del aclaramiento de fumarato de quetiapina en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los pacientes con insuficiencia hepática leve deben comenzar con 25 mg/día. La dosis debe aumentarse diariamente en incrementos de 25 a 50 mg/día hasta una dosis efectiva, según la respuesta clínica y la tolerabilidad de cada paciente. No hay datos farmacocinéticos disponibles para ninguna dosis de fumarato de quetiapina en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Sin embargo, si el juicio clínico considera necesario el tratamiento con pms-SEROQUEL, el fármaco debe usarse con mucha precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Elevaciones de transaminasas: durante los ensayos clínicos previos a la comercialización, la terapia con fumarato de quetiapina de liberación inmediata se asoció con la elevación de las transaminasas hepáticas, principalmente ALT. Dentro de una base de datos de ensayos clínicos de 1.892 pacientes con esquizofrenia tratados con fumarato de quetiapina, con niveles de ALT basales  $< 60$  UI/L, el 5,3 % (101/1.892) tuvo elevaciones de ALT emergentes del tratamiento a  $> 120$  UI/L, el 1,5 % (29/1.892) tenían elevaciones de  $> 200$  UI/L, y el 0,2 % (3/1892) tenían elevaciones de  $> 400$  UI/L. Ningún paciente tuvo valores superiores a 800 UI/L. Nada de fumarato de quetiapina

Los pacientes tratados con liberación inmediata que tenían valores elevados de transaminasas manifestaron sintomatología clínica asociada con insuficiencia hepática. La mayoría de las elevaciones de transaminasas se observaron durante los dos primeros meses de tratamiento. La mayoría de las elevaciones fueron transitorias (80 %) mientras los pacientes continuaron con la terapia con fumarato de quetiapina. De los 101 pacientes tratados con fumarato de quetiapina de liberación inmediata cuyos niveles de enzimas aumentaron a  $> 120$  UI/L, 40 interrumpieron el tratamiento mientras sus valores de ALT aún estaban elevados. En 114 pacientes tratados con fumarato de quetiapina de liberación inmediata cuya ALT basal era  $> 90$  UI/L, solo 1 experimentó una elevación a  $> 400$  UI/L.

En los ensayos de trastorno bipolar, la proporción de pacientes con elevaciones de transaminasas  $> 3$  veces los límites superiores del rango de referencia normal fue de aproximadamente 1 % tanto para quetiapina pacientes tratados con fumarato de liberación inmediata y tratados con placebo.

Se deben tomar precauciones cuando se usa quetiapina en pacientes con trastornos hepáticos preexistentes, en pacientes que están siendo tratados con fármacos potencialmente hepatotóxicos, o si aparecen signos o síntomas emergentes del tratamiento de insuficiencia hepática.

También se han notificado muy raramente insuficiencia hepática, incluidas muertes, durante el período posterior a la comercialización. Ha habido informes raros de hepatitis en estudios clínicos. Se han recibido informes raros posteriores a la comercialización de hepatitis (con o sin ictericia), en pacientes con o sin antecedentes previos. También se han notificado casos muy raros de esteatosis hepática, lesión hepática colestática o mixta en el período posterior a la comercialización.

Para los pacientes que tienen una función hepática anormal conocida o sospechada antes de comenzar con quetiapina, se recomienda una evaluación clínica estándar, incluida la medición de los niveles de transaminasas. Se recomienda la reevaluación clínica periódica con los niveles de transaminasas para estos pacientes, así como para los pacientes que desarrollen signos y síntomas que sugieran un trastorno hepático de nueva aparición durante el tratamiento con quetiapina (ver 8.4 Hallazgos de laboratorio anormales: hematológicos, bioquímicos clínicos y otros datos cuantitativos)

**Pancreatitis:** Se ha notificado pancreatitis en ensayos clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización. Entre los informes posteriores a la comercialización, si bien no todos los casos se confundieron con los factores de riesgo, muchos pacientes tenían factores que se sabe que están asociados con la pancreatitis, como el aumento de los triglicéridos, cálculos biliares y consumo de alcohol.

#### Musculoesquelético

**Rabdomiólisis:** la quetiapina puede causar rabdomiólisis a las dosis recomendadas y en ausencia de síndrome neuroléptico maligno (SNM). Se han informado resultados graves que incluyen síndrome compartimental, insuficiencia renal aguda y muertes. Considere suspender la quetiapina si se observan concentraciones de creatina quinasa marcadamente elevadas o si se sospecha o diagnostica miopatía.

#### Neurológico:

**Síndrome neuroléptico maligno:** El síndrome neuroléptico maligno es un complejo de síntomas potencialmente fatal que se ha informado en asociación con fármacos antipsicóticos, incluida la quetiapina.

Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir creatina fosfoquinasa elevada, mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda.

Para llegar a un diagnóstico, es importante identificar los casos en los que la presentación clínica incluye tanto una enfermedad médica grave (p. ej., neumonía, infección sistémica, etc.) como signos y síntomas extrapiramidales no tratados o tratados de forma inadecuada. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre por fármacos y patología primaria del sistema nervioso central.

El manejo del SNM debe incluir la interrupción inmediata de los medicamentos antipsicóticos, incluida la quetiapina, y otros medicamentos que no sean esenciales para la terapia concurrente; tratamiento sintomático intensivo y seguimiento médico; y el tratamiento de cualquier problema médico grave concomitante para el que se disponga de tratamientos específicos. No existe un acuerdo general sobre los regímenes de tratamiento farmacológico específicos para el SNM no complicado.

Si un paciente requiere tratamiento con medicamentos antipsicóticos después de la recuperación del SNM, se debe considerar cuidadosamente la posible reintroducción de la

terapia con medicamentos. El paciente debe ser monitoreado cuidadosamente ya que se han reportado recurrencias de SNM.

Discinesia tardía (TD) y síntomas extrapiramidales (EPS): La discinesia tardía es un síndrome de movimientos discinéticos involuntarios, potencialmente irreversibles, que puede desarrollarse en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos, incluida la quetiapina. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser mayor entre los ancianos, especialmente en las mujeres ancianas, es imposible confiar en las estimaciones para predecir qué pacientes tienen probabilidades de desarrollar el síndrome.

En los ensayos clínicos controlados con placebo para la esquizofrenia y la manía bipolar, la incidencia de SEP no fue diferente de la del placebo en el rango de dosis terapéuticas recomendadas. Se ha planteado la hipótesis de que los agentes con una responsabilidad por EPS más baja también pueden tener una responsabilidad más baja para producir TD.

Se cree que el riesgo de desarrollar DT y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumentan a medida que aumenta la duración del tratamiento y la dosis total acumulada de fármacos antipsicóticos administrados al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque con mucha menos frecuencia, después de períodos de tratamiento relativamente breves con dosis bajas.

No existe un tratamiento conocido para los casos establecidos de DT, aunque el síndrome puede remitir, parcial o totalmente, si se retira el tratamiento antipsicótico. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico en sí mismo puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y, por lo tanto, es posible que enmascare el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la supresión sintomática sobre el curso a largo plazo del síndrome.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, la quetiapina debe prescribirse de la manera que sea más probable que minimice la aparición de DT. El tratamiento antipsicótico crónico generalmente debe reservarse para pacientes que parecen sufrir una enfermedad crónica que se sabe que responde a los medicamentos antipsicóticos, y para quienes tratamientos alternativos, igualmente efectivos, pero potencialmente menos dañinos, no están disponibles o no son apropiados. En pacientes que sí requieren tratamiento crónico, se debe buscar la menor dosis y la menor duración del tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de continuar el tratamiento debe reevaluarse periódicamente.

Si aparecen signos y síntomas de DT en un paciente que recibe quetiapina, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del fármaco. Algunos pacientes pueden requerir tratamiento con quetiapina fumarato a pesar de la presencia del síndrome. Los síntomas de la DT pueden empeorar o incluso surgir después de la interrupción del tratamiento.

Convulsiones: En ensayos clínicos controlados de esquizofrenia, no hubo diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o placebo (incidencia de 0,4 % o 3 eventos por 100 años- paciente en pacientes que recibieron quetiapina, en comparación con 0,5 % o 6,9 eventos por 100 años- paciente para placebo). Sin embargo, al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda precaución al tratar a pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones asociadas con un umbral convulsivo reducido.

Apnea del sueño: ha habido informes posteriores a la comercialización de apnea del sueño y trastornos relacionados en pacientes con o sin antecedentes de apnea del sueño. En algunos casos, se informó que los eventos se resolvieron o mejoraron con la suspensión del fumarato de quetiapina o la reducción de la dosis. pms QUETIAPINA debe usarse con precaución en pacientes que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño y/o están recibiendo concomitantemente depresores del sistema nervioso central (SNC). En casos

graves o si los eventos persisten, se debe considerar la reducción de la dosis de pms-QUETIAPINA o la suspensión gradual y opciones terapéuticas.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos): Vacilación y retención urinaria: Ha habido informes posteriores a la comercialización de retención urinaria en pacientes tratados con quetiapina fumarato de liberación inmediata con o sin antecedentes. Algunos pacientes que experimentaron retención urinaria severa fueron hospitalizados y requirieron cateterismo. pms-QUETIAPINA posee propiedades anticolinérgicas que pueden provocar reacciones adversas a los medicamentos, como retención gástrica o urinaria cuando se usa solo, a las dosis terapéuticas recomendadas o concomitantemente con otros medicamentos con efectos anticolinérgicos, y en caso de sobredosis. Por lo tanto, se debe prescribir pms-QUETIAPINA con precaución en pacientes con un diagnóstico actual o antecedentes de retención urinaria, pacientes con otros factores de riesgo de retención urinaria (p. ej., hiperplasia prostática benigna [HPB]), condiciones que predisponen a la obstrucción intestinal o afecciones gastrointestinales relacionadas, aumento de la presión intraocular o glaucoma de ángulo estrecho, y pacientes que no pueden comunicar los síntomas clínicos (p. ej., pacientes con deterioro cognitivo). Pms-QUETIAPINA también debe prescribirse con precaución en pacientes que reciben medicamentos con actividad anticolinérgica que pueden afectar la micción. En pacientes con signos y síntomas de retención urinaria, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión gradual de pms-QUETIAPINA y la terapia alternativa.

Efecto potencial sobre el rendimiento cognitivo y motor:

La somnolencia fue un evento adverso informado con mucha frecuencia en pacientes tratados con quetiapina, especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis. Dado que la quetiapina puede causar sedación y afectar la habilidad motora, se debe advertir a los pacientes sobre la realización de actividades que requieran agudeza mental, como operar un vehículo motorizado o maquinaria peligrosa, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con quetiapina no los afecta negativamente. La somnolencia puede provocar caídas.

Oftalmológico:

Cataratas: Se observó el desarrollo de cataratas en asociación con quetiapina tratamiento en estudios crónicos con perros a 4 veces la dosis humana recomendada. También se han observado cambios en el cristalino en pacientes durante tratamientos a largo plazo con fumarato de quetiapina. tratamiento, pero no se ha establecido una relación causal con el uso de fumarato de quetiapina.

La posibilidad de cambios lenticulares durante el uso a largo plazo de fumarato de quetiapina en el hombre, por lo tanto, no puede excluirse en este momento. Se recomiendan exámenes oculares (p. ej., examen con lámpara de hendidura) antes o poco después del inicio del tratamiento con Pms-QUETIAPINA ya intervalos de 6 meses a partir de entonces. Si los cambios del cristalino clínicamente significativos asociados se observa el uso de pms-QUETIAPINA, se debe considerar la interrupción de pms-QUETIAPINA.

Psiquiátrico:

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico: los episodios depresivos están asociados con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa de la depresión. Dado que es posible que no se produzca una mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados de cerca hasta que se produzca dicha mejoría. Es experiencia clínica general que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación. Además de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar, la depresión puede ser comórbida con la esquizofrenia.

La esquizofrenia, así como los episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar, también pueden estar asociados con un mayor riesgo de eventos relacionados con el suicidio y, por lo tanto, la supervisión estrecha y el manejo clínico adecuado de los pacientes de alto riesgo deben acompañar a la terapia con medicamentos.

También se sabe que los pacientes con antecedentes de eventos relacionados con el suicidio tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir un control cuidadoso durante el tratamiento.

En ensayos clínicos de depresión bipolar controlados con placebo con fumarato de quetiapina de liberación inmediata, la incidencia de ideación suicida o conducta suicida emergente del tratamiento, según lo medido por el Análisis de Comportamiento Suicida de Columbia, fue del 1,5 % para el fumarato de quetiapina. pacientes tratados con liberación inmediata y 2,0% para pacientes tratados con placebo.

Un metanálisis de la FDA de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en aproximadamente 4400 niños y adolescentes y 77 000 pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en niños, adolescentes y adultos jóvenes menos de 25 años. Este metanálisis no incluyó ensayos con quetiapina.

#### Renal:

Hay poca experiencia con fumarato de quetiapina de liberación inmediata en pacientes con insuficiencia renal, excepto en un estudio de dosis única baja (subclínica) Por lo tanto, Pms-QUETIAPINA debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal conocida, especialmente durante el período de dosificación inicial.

#### Piel:

Las reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), el eritema multiforme (EM) y la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) son potencialmente Reacciones adversas al medicamento potencialmente mortales que se han notificado durante la exposición a quetiapina. Las SCAR comúnmente se presentan con uno o más de los siguientes síntomas: erupción cutánea extensa que puede ser pruriginosa o asociada con pústulas, dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia o neutrofilia. Suspender quetiapina si se producen reacciones adversas cutáneas graves.

#### Poblaciones especiales:

Lactancia materna: Se han publicado informes de excreción de quetiapina en la leche materna humana, sin embargo, el grado de excreción no fue consistente. Por lo tanto, se debe advertir a las mujeres que están en periodo de lactancia que eviten dar el pecho mientras toman quetiapina.

#### Pediatría:

Pediatría (< 18 años de edad): según los datos presentados y revisados por Health Canada, no se ha establecido la seguridad y eficacia de quetiapina fumarato de liberación inmediata en pacientes pediátricos; por lo tanto, Health Canada no ha autorizado una indicación para uso pediátrico.

Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos en poblaciones de pacientes pediátricos y adolescentes. Independientemente de los efectos específicos del fármaco, el aumento de peso puede asociarse con cambios adversos en otros parámetros metabólicos (p. ej., metabolismo de la glucosa y los lípidos).

El peso infantil anormal y el estado metabólico pueden tener efectos adversos sobre los resultados cardiovasculares en la edad adulta. El aumento de peso y los efectos adversos sobre otros parámetros metabólicos asociados con los antipsicóticos atípicos

pueden ser más frecuentes o más graves en pacientes pediátricos y adolescentes que en pacientes adultos.

El aumento de la presión arterial (no observado en adultos) se produce con más frecuencia en pacientes menores de 18 años tratados con quetiapina que en pacientes tratados con placebo. Además, las categorías de frecuencia de aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope fueron mayores en pacientes menores de 18 años tratados con quetiapina que en adultos.

El aumento del apetito, las elevaciones de la prolactina sérica y los vómitos fueron muy comunes en niños y adolescentes, y comunes en adultos. La rinitis y el síncope fueron frecuentes en niños y adolescentes, y poco frecuentes en adultos.

No se han evaluado sistemáticamente los datos de seguridad a largo plazo, incluidos los efectos cardiometabólicos, el crecimiento, la maduración y el desarrollo del comportamiento en pacientes menores de 18 años.

Recién nacidos: Los recién nacidos expuestos a fármacos antipsicóticos, incluido Pms-QUETIAPINA durante el tercer trimestre del embarazo, corren el riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto. Ha habido informes de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de la alimentación en estos recién nacidos. Estas complicaciones han variado en severidad; mientras que en algunos casos los síntomas han sido autolimitados, en otros casos los recién nacidos han requerido apoyo en la unidad de cuidados intensivos y hospitalización prolongada.

Geriatría:

Geriatría ( $\geq 65$  años): el número de pacientes de 65 años o más, con esquizofrenia o trastornos relacionados, expuestos a quetiapina fumarato de liberación inmediata durante los ensayos clínicos fue limitado ( $n = 38$ ). En comparación con pacientes más jóvenes, el aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo entre un 30 % y un 50 % en sujetos de edad avanzada. Además, dado que esta población tiene disfunciones hepáticas, renales, del sistema nervioso central y cardiovasculares más frecuentes, y un uso más frecuente de medicación concomitante, se debe tener precaución con el uso de quetiapina en pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes geriátricos con demencia:

Mortalidad general: los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos tienen un mayor riesgo de muerte. En un metanálisis de 13 ensayos controlados de varios fármacos antipsicóticos atípicos, los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos, que incluían quetiapina, mostraron una mayor mortalidad en comparación con el placebo.

En dos ensayos controlados con placebo con quetiapina oral en esta población, la incidencia de mortalidad fue del 5,5 % para los pacientes tratados con quetiapina en comparación con el 3,2 % para los pacientes tratados con placebo.

Pms-QUETIAPINA no está indicado para el tratamiento de pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia.

Eventos adversos cerebrovasculares: Se ha observado un mayor riesgo de eventos adversos cerebrovasculares en la población con demencia con algunos antipsicóticos atípicos. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo. No hay datos suficientes con quetiapina para saber si existe un mayor riesgo de eventos cerebrovasculares asociados con quetiapina. Sin embargo, no se puede excluir un mayor riesgo. pms-QUETIAPINA no está indicado en pacientes con demencia.

Enfermedad vascular: la quetiapina debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular o con antecedentes de accidente cerebrovascular.

Disfagia: la dismotilidad esofágica y la aspiración se han asociado con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada, en particular aquellos con demencia de Alzheimer avanzada. La quetiapina y otros medicamentos antipsicóticos deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

### **Efectos indeseables:**

Resumen de reacciones adversas: Las frecuencias indicadas de eventos adversos representan la proporción de personas que experimentaron, al menos una vez, un evento adverso emergente del tratamiento del tipo enumerado.

Un evento se consideró emergente del tratamiento si ocurrió por primera vez o empeoró mientras recibía la terapia después de la evaluación inicial.

Las reacciones adversas al fármaco notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización con quetiapina ( $\geq 10\%$ ) son somnolencia, mareos, sequedad de boca, síntomas de abstinencia (interrupción), elevaciones de los niveles séricos de triglicéridos, elevaciones del colesterol total (principalmente colesterol LDL), descensos del colesterol HDL, aumento de peso, disminución de la hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

Reacciones adversas del ensayo clínico:

Los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy específicas. Las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos; por lo tanto, puede no reflejar las tasas observadas en la práctica y no debe compararse con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco. La información sobre reacciones adversas de los ensayos clínicos puede ser útil para identificar y aproximar las tasas de reacciones adversas a los medicamentos en el uso real. Las cifras citadas proporcionan al médico prescriptor alguna base para estimar la contribución relativa de los factores farmacológicos y no farmacológicos a la incidencia de efectos secundarios en las poblaciones estudiadas.

Eventos adversos asociados con la interrupción:

Ensayos clínicos controlados con placebo a corto plazo:

Esquizofrenia: en general, el 3,9 % de los pacientes tratados con quetiapina fumarato de liberación inmediata ( $n = 510$ ) interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos en comparación con el 2,9 % de los pacientes tratados con placebo ( $n = 206$ ). La somnolencia, el evento adverso más común que llevó a la suspensión del tratamiento con quetiapina, provocó la suspensión de cuatro pacientes tratados con quetiapina y de ningún paciente tratado con placebo. La hipotensión postural, la hipotensión y/o la taquicardia provocaron el retiro del 1,8 % de los sujetos tratados con quetiapina, en comparación con el 0,5 % de los sujetos tratados con placebo.

Trastorno bipolar:

Manía bipolar: las interrupciones debido a eventos adversos fueron similares para el fumarato de quetiapina liberación inmediata (5,7%) y placebo (5,1%).

Depresión bipolar: las interrupciones debido a eventos adversos fueron del 13,1 % para el fumarato de quetiapina de liberación inmediata y del 6,3 % para el placebo. La sedación, la somnolencia y los mareos fueron los eventos adversos más comunes que llevaron a la interrupción en los grupos de tratamiento con fumarato de quetiapina.

Base de datos de ensayos controlados combinados a corto y largo plazo en esquizofrenia: en una base de datos de ensayos clínicos controlados previa a la comercialización de 1710 pacientes tratados con fumarato de quetiapina de liberación

inmediata, el 5 % suspendió debido a un evento adverso. La somnolencia fue el evento adverso más común que llevó a 24 pacientes a retirar el fumarato de quetiapina liberación inmediata, y fue el único evento adverso que condujo a la abstinencia que ocurrió en más del 1% de los pacientes. Los eventos adversos cardiovasculares (p. ej., hipotensión postural, hipotensión, taquicardia, mareos) representaron el 20 % de todos los abandonos del tratamiento con quetiapina.

Dieciséis (0,9 %) sujetos tratados con quetiapina se retiraron debido a enzimas hepáticas elevadas. Cuatro sujetos tratados con quetiapina se retiraron debido a leucopenia. Dos de estos sujetos tenían al menos un recuento de neutrófilos bajo no basal clínicamente significativo. Dos sujetos tratados con quetiapina fueron retirados del ensayo por sospecha de síndrome neuroléptico maligno (SNM).

Eventos adversos comúnmente observados en ensayos clínicos controlados con placebo a corto plazo:

Esquizofrenia: Los siguientes eventos adversos emergentes del tratamiento, derivados de la Tabla 1, ocurrieron comúnmente durante la terapia aguda con fumarato de quetiapina de liberación inmediata (incidencia de al menos 5 % y una incidencia de al menos 5 % mayor que la observada con placebo): somnolencia, mareos, boca seca, hipotensión postural y niveles elevados de ALT.

Trastorno bipolar:

Manía bipolar: en los estudios de manía bipolar, los siguientes eventos adversos emergentes del tratamiento ocurrieron comúnmente durante la terapia aguda con fumarato de quetiapina de liberación inmediata. (incidencia de al menos un 5% y una incidencia de al menos un 5% superior a la observada con placebo): somnolencia, sequedad de boca y aumento de peso.

Depresión bipolar: En los estudios de depresión bipolar, los siguientes eventos adversos emergentes del tratamiento ocurrieron comúnmente durante la terapia aguda con fumarato de quetiapina de liberación inmediata (incidencia de al menos 5 % y una incidencia de al menos 5 % mayor que la observada con placebo): sequedad boca, somnolencia, sedación, mareos y estreñimiento.

Incidencia de eventos adversos en ensayos clínicos controlados con placebo:

Ciertas partes de la discusión a continuación relacionadas con parámetros de seguridad objetivos o numéricos se derivan de estudios en pacientes con esquizofrenia y no se han duplicado para ensayos de manía bipolar.

Sin embargo, esta información también es generalmente aplicable a la manía bipolar. La Tabla 1 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron durante la terapia aguda (hasta 6 semanas) de la esquizofrenia en el 1 % o más de los pacientes tratados con fumarato de quetiapina de liberación inmediata (dosis de 150 mg /día o más) donde la incidencia en pacientes tratados con quetiapina fumarato de liberación inmediata fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo.

Otros eventos adversos:

Aumento de peso : según la base de datos de ensayos clínicos agudos acumulados controlados con placebo, se notificó aumento de peso (basado en un aumento de peso corporal  $\geq 7$  % desde el inicio) en el 9,6 % de los pacientes tratados con quetiapina y en el 3,8 % de los pacientes tratados con placebo, lo que ocurre predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.

Somnolencia: Puede presentarse somnolencia, generalmente durante las dos primeras semanas de tratamiento, que generalmente se resuelve con la administración continua de quetiapina.

**Signos Vitales:** Al igual que con otros antipsicóticos con actividad bloqueadora adrenérgica  $\alpha_1$ , la quetiapina puede inducir hipotensión postural, asociada con casos muy comunes de mareos, casos comunes de taquicardia y, en casos poco comunes, algunos pacientes pueden experimentar síncope, especialmente durante el período inicial de ajuste de la dosis.

En ensayos clínicos controlados con placebo en esquizofrenia, se notificó hipotensión postural con una incidencia del 8 % en pacientes tratados con quetiapina fumarato de liberación inmediata en comparación con el 2 % en pacientes tratados con placebo. La liberación inmediata de fumarato de quetiapina se asoció con un aumento medio de la frecuencia cardíaca desde el inicio hasta el punto final de 3,9 latidos por minuto, en comparación con 1,6 latidos por minuto entre los pacientes tratados con placebo.

**Disnea:** Los casos comunes de disnea a menudo ocurrieron en el contexto de taquicardia, mareos, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.

**Palpitaciones:** Se han producido casos comunes de palpitaciones en el contexto de taquicardia, mareos, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.

**Edema periférico:** Al igual que con otros agentes antipsicóticos, se han notificado casos frecuentes de edema periférico en pacientes tratados con quetiapina.

**Pirexia:** Ha habido casos comunes de pirexia en pacientes tratados con quetiapina.

**Vómitos:** Ha habido casos frecuentes de vómitos en pacientes tratados con quetiapina, aunque esto se ha visto con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad).

**Astenia leve:** Al igual que con otros agentes antipsicóticos, se han notificado casos comunes de astenia leve en pacientes tratados con quetiapina.

**Cambios en el ECG:** Las comparaciones entre grupos para ensayos combinados controlados con placebo no revelaron diferencias estadísticamente significativas de quetiapina fumarato de liberación inmediata/placebo en las proporciones de pacientes que experimentaron cambios potencialmente importantes en los parámetros del ECG, incluidos los intervalos QT, QTc y PR. Sin embargo, las proporciones de pacientes que cumplían los criterios de taquicardia se compararon en cuatro ensayos clínicos controlados con placebo de 3 a 6 semanas para el tratamiento de la esquizofrenia que revelaron una incidencia del 1 % (4/399) para el fumarato de quetiapina de liberación inmediata en comparación con el 0,6 % (1/156) de incidencia para el placebo. El uso de fumarato de quetiapina de liberación inmediata se asoció con un aumento medio de la frecuencia cardíaca, evaluado por ECG, de 7 latidos por minuto en comparación con un aumento medio de 1 latido por minuto entre los pacientes que recibieron placebo.

Esta ligera tendencia a la taquicardia puede estar relacionada con el potencial de quetiapina para inducir cambios ortostáticos. En los ensayos de manía bipolar, la proporción de pacientes que cumplían los criterios de taquicardia fue del 0,5 % (1/192) para el fumarato de quetiapina de liberación inmediata en comparación con el 0 % (0/178) para el placebo. En los ensayos de depresión bipolar, la proporción de pacientes que cumplían los criterios de taquicardia en la fase aguda fue del 0,06 % (1/1.704) para el fumarato de quetiapina de liberación inmediata en comparación con el 0 % (0/598) para el placebo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, la proporción fue del 0,4 % (1/278) en comparación con el 0,4 % (1/284) para el placebo.

**Síntomas extrapiramidales (EPS):** Se han informado casos muy comunes de EPS.

**Visión borrosa:** Ha habido casos comunes de visión borrosa en pacientes a los que se les administró quetiapina.

Disartria: Ha habido casos comunes de disartria en pacientes a los que se les administró quetiapina.

Síntomas agudos de abstinencia (interrupción): Se han descrito síntomas agudos de interrupción como insomnio, náuseas, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareos e irritabilidad después de la suspensión abrupta de fármacos antipsicóticos, incluido el fumarato de quetiapina de liberación inmediata.

Se recomienda la retirada gradual durante un período de al menos una o dos semanas. Los síntomas generalmente se resuelven después de 1 semana después de la interrupción.

Sueños anormales y pesadillas: Ha habido casos comunes de sueños anormales y pesadillas en pacientes a los que se les administró quetiapina.

Eventos relacionados con el suicidio: En ensayos clínicos a corto plazo controlados con placebo en todas las indicaciones y edades, la incidencia de eventos relacionados con el suicidio (pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio) fue del 0,8 % tanto para quetiapina (76/9.327) como para placebo (37/4.845).

En estos ensayos de pacientes con esquizofrenia, la incidencia de eventos relacionados con el suicidio fue del 1,4 % (3/212) para la quetiapina y del 1,6 % (1/62) para el placebo en pacientes de 18 a 24 años de edad, del 0,8 % (13/1663) para quetiapina y 1,1% (5/463) para placebo en pacientes  $\geq$  25 años.

En estos ensayos de pacientes con manía bipolar, la incidencia de eventos relacionados con el suicidio fue del 0 % para quetiapina (0/60) y placebo (0/58) en pacientes de 18 a 24 años de edad, 1,2 % para quetiapina (6/ 496) y placebo (6/503) en pacientes  $\geq$  25 años.

En estos ensayos de pacientes con depresión bipolar, la incidencia de eventos relacionados con el suicidio fue del 3,0 % (7/233) para quetiapina y del 0 % (0/120) para placebo en pacientes de 18 a 24 años y del 1,2 % para ambos.

Irritabilidad: Ha habido casos comunes de irritabilidad en pacientes a los que se les administró quetiapina.

Aumento del apetito: Ha habido casos comunes de aumento del apetito en pacientes a los que se les administró quetiapina.

Estreñimiento: Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de estreñimiento severo durante el tratamiento con QUETIAPINA Pms, y que deben informar a su médico si el estreñimiento ocurre o empeora, ya que pueden necesitar laxantes.

Reacciones adversas en ensayos clínicos: pediatría.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de fumarato de quetiapina de liberación inmediata en niños menores de 18 años y no se recomienda su uso.

Las mismas reacciones adversas al medicamento descritas anteriormente para adultos deben considerarse para niños y adolescentes. La siguiente tabla resume las reacciones adversas a medicamentos que ocurren en una categoría de mayor frecuencia en niños y pacientes adolescentes (de 10 a 17 años de edad) que en la población adulta o reacciones adversas a medicamentos que no se han identificado en la población adulta, según los datos de las formulaciones. que contienen quetiapina.

Basado en datos agrupados de estudios pediátricos controlados con placebo de esquizofrenia y manía:

b Para el término aumento de la presión arterial, la "n" para el brazo de liberación inmediata de fumarato de quetiapina fue 335 y para el brazo de placebo fue 163.

<sup>c</sup> Niveles de prolactina (pacientes < 18 años): > 20 mcg/L hombres; > 26 mcg/L mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes tuvieron un aumento a un nivel de prolactina de 100 mcg/L

<sup>d</sup> Basado en cambios por encima de los umbrales clínicamente significativos (adaptados de los criterios del Instituto Nacional de Salud) o aumentos > 20 mmHg para la presión arterial sistólica o > 10 mmHg para la presión arterial diastólica en cualquier momento en dos semanas agudas (3-6 semanas) placebo- ensayos controlados en niños o adolescentes.

Aumento de peso en niños y adolescentes: En un ensayo controlado con placebo de 6 semanas de duración en pacientes adolescentes (13-17 años de edad) con esquizofrenia, el aumento medio del peso corporal fue de 2,0 kg en el grupo de fumarato de quetiapina y -0,4 kg en el grupo placebo. Veintiún por ciento de fumarato de quetiapina de liberación inmediata

Los pacientes tratados y el 7 % de los pacientes tratados con placebo ganaron  $\geq 7$  % de su peso corporal.

En un ensayo controlado con placebo de 3 semanas en niños y adolescentes (10-17 años de edad) con manía bipolar, el aumento medio del peso corporal fue de 1,7 kg en el grupo de fumarato de quetiapina y de 0,4 kg en el grupo de placebo. El 12 % de los pacientes tratados con fumarato de quetiapina de liberación inmediata y el 0 % de los pacientes tratados con placebo aumentaron  $\geq 7$  % de su peso corporal.

En el estudio abierto que inscribió a pacientes de los dos ensayos anteriores, el 63 % de los pacientes (241/380) completaron 26 semanas de tratamiento con quetiapina fumarato de liberación inmediata. Después de 26 semanas de tratamiento, el aumento medio del peso corporal fue de 4,4 kg. Cuarenta y cinco por ciento de los pacientes ganaron  $\geq 7$ % de su peso corporal, sin ajustar por crecimiento normal. Para ajustar el crecimiento normal durante 26 semanas, se utilizó un aumento de al menos 0,5 desviaciones estándar del valor inicial en el IMC como medida de un cambio clínicamente significativo; El 18,3 % de los pacientes tratados con fumarato de quetiapina cumplieron este criterio después de 26 semanas de tratamiento.

En un ensayo controlado con placebo de 8 semanas en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) con depresión bipolar, el aumento medio del peso corporal fue de 1,4 kg en el grupo de tabletas de liberación prolongada de fumarato de quetiapina y de 0,6 kg en el grupo de tabletas de liberación prolongada de fumarato de quetiapina. grupo placebo. El 13,7 % de los pacientes tratados con comprimidos de liberación prolongada de fumarato de quetiapina y el 6,8 % de los pacientes tratados con placebo aumentaron  $\geq 7$  % de su peso corporal.

Acumulativamente, el 17 % de los niños y adolescentes tratados con quetiapina aumentaron  $\geq 7$  % de su peso corporal frente al 2,5 % de los tratados con placebo en estos estudios. Por el contrario, el 9,6 % de los adultos tratados con quetiapina aumentaron  $\geq 7$  % de su peso corporal frente al 3,8 % de los tratados con placebo según la base de datos acumulada de ensayos clínicos agudos controlados con placebo.

Síntomas extrapiramidales en población infantil y adolescente: En los estudios controlados con placebo, las incidencias de eventos adversos potencialmente relacionados con los síntomas extrapiramidales en adolescentes y niños con esquizofrenia y manía bipolar fueron mayores en los pacientes tratados con quetiapina, un hallazgo que no se observó en los ensayos de adultos con estas indicaciones.

En un ensayo de monoterapia a corto plazo controlado con placebo en pacientes adolescentes (de 13 a 17 años de edad) con esquizofrenia, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 12,9 % para el fumarato de quetiapina de liberación inmediata y del 5,3 % para el placebo, aunque la incidencia de los eventos adversos

individuales (p. ej., acatisia, temblor, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, inquietud, hiperactividad psicomotora, rigidez muscular, discinesia) fueron generalmente bajos y no excedieron el 4,1 % en ningún grupo de tratamiento. En un ensayo de monoterapia a corto plazo controlado con placebo en niños y adolescentes (10-17 años de edad) con manía bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 3,6 % para quetiapina fumarato de liberación inmediata y 1,1% para placebo.

En un ensayo de monoterapia a corto plazo controlado con placebo en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) con depresión bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 1,1 % para las tabletas de liberación prolongada de fumarato de quetiapina y del 0,0 % para el placebo.

Elevaciones de colesterol y triglicéridos: casos muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ) de elevaciones de los niveles séricos de triglicéridos ( $\geq 1,69$  mmol/L en al menos una ocasión), elevaciones del colesterol total (predominantemente colesterol LDL) ( $\geq 5,172$  mmol/L en al menos una ocasión) durante el tratamiento con quetiapina en pacientes  $< 18$  años en ensayos clínicos.

Aumento de la presión arterial: en ensayos controlados con placebo en niños y adolescentes con esquizofrenia (6 semanas de duración) o manía bipolar (3 semanas de duración), la incidencia de aumentos en cualquier momento de la presión arterial sistólica  $\geq 20$  mmHg) fue del 15,2 %. (51/335) para fumarato de quetiapina liberación inmediata y 5,5% (9/163) para placebo; la incidencia de aumentos en cualquier momento de la presión arterial diastólica ( $\geq 10$  mmHg) fue del 40,6 % (136/335) para el fumarato de quetiapina de liberación inmediata y del 24,5 % (40/163) para el placebo. En el ensayo clínico abierto de 26 semanas, un niño con antecedentes informados de hipertensión experimentó una crisis hipertensiva.

Eventos relacionados con el suicidio: aunque no está indicado, en ensayos clínicos en pacientes  $< 18$  años con esquizofrenia, la incidencia de eventos relacionados con el suicidio fue del 1,4 % (2/147) para quetiapina y del 1,3 % (1/75) para el placebo.

Aunque no está indicado, en ensayos clínicos en pacientes  $< 18$  años con manía bipolar, la incidencia de eventos relacionados con el suicidio fue del 1,0 % (2/193) para quetiapina y del 0 % (0/90) para placebo.

Aunque no está indicado, se ha realizado un ensayo en pacientes de 10 a 17 años de edad con depresión bipolar. La incidencia de eventos relacionados con el suicidio fue del 1,0 % (1/92) para quetiapina y del 0 % (0/100) para el placebo. En este estudio hubo dos eventos adicionales en dos pacientes que ocurrieron durante una fase de seguimiento posterior al tratamiento extendida del estudio; uno de estos pacientes estaba tomando quetiapina en el momento del evento.

### **Posología y modo de administración:**

Dosis recomendada y ajuste de dosis:

Esquizofrenia

La dosis inicial habitual de Pms-QUETIAPINA es de 25 mg bid, titulada con incrementos de 25-50 mg bid por día, según se tolere, hasta una dosis objetivo de 300 mg/día administrada bid dentro de cuatro a siete días.

Es posible que se indiquen ajustes de dosis adicionales dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad en el paciente individual. Los ajustes de dosis generalmente deben ocurrir a intervalos de no menos de 2 días, ya que el estado estacionario para el fumarato de quetiapina de liberación inmediata no se alcanzaría hasta aproximadamente 1-2 días en el paciente típico. Cuando son necesarios ajustes, se recomiendan incrementos/disminuciones de dosis de 25-50 mg dos veces al día.

Los ensayos clínicos sugieren que la dosis de tratamiento efectiva habitual estará en el rango de 300-600 mg/día (ver 14 ENSAYOS CLÍNICOS). Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tan solo 150 mg/ día. En esquizofrenia no se ha evaluado la seguridad de dosis superiores a 800 mg/día.

Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con los medicamentos existentes para los SEP, ya que la liberación inmediata de fumarato de quetiapina no se ha asociado con los SEP emergentes del tratamiento en todo el rango de dosis clínica.

#### Trastorno bipolar

Manía bipolar: dosis habitual: la tasa de titulación, basada en los ensayos clínicos (ver 14 PRUEBAS) se muestra en la siguiente tabla:

<b>Día</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
	100 mg/día	200 mg/día	300 mg/día		600 mg/día	800 mg/día

Se deben hacer ajustes de dosis dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad en el paciente individual.

Aproximadamente el 85 % de los pacientes respondieron entre 400 y 800 mg/día, mientras que más del 50 % de los pacientes respondieron entre 600 y 800 mg/día (la dosis mediana promedio para los que respondieron durante la última semana de tratamiento fue de aproximadamente 600 mg/día). En la manía bipolar no se ha evaluado la seguridad de dosis superiores a 800 mg/día.

Depresión bipolar: Dosis habitual: La tasa de titulación, basada en los ensayos clínicos (ver 14 ENSAYOS CLÍNICOS) se muestra en la siguiente tabla:

<b>Día</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Una vez al día</b>	50 mg/día	100 mg/día	200 mg/día	300 mg/día

Los pacientes en los brazos de dosis fija de 300 mg continuaron con fumarato de quetiapina de liberación inmediata 300 mg/día, desde el día 4 en adelante. En los ensayos clínicos que tenían una dosis fija de 600 mg, la liberación inmediata de fumarato de quetiapina se ajustó aún más a 400 mg el día 5 y hasta 600 mg el día 8, según la respuesta clínica y la tolerabilidad de los pacientes individuales.

La eficacia antidepresiva se demostró con fumarato de quetiapina de liberación inmediata tanto en dosis de 300 mg/día como de 600 mg/día; sin embargo, no se observaron

beneficios adicionales en el grupo de 600 mg durante el tratamiento a corto plazo. Por lo tanto, se recomienda una dosis objetivo habitual de 300 mg/día.

En la depresión bipolar no se ha evaluado la seguridad de dosis superiores a 600 mg/día. Pms-QUETIAPINA debe administrarse una vez al día a la hora de acostarse.

Consideraciones de dosificación en poblaciones especiales.

Uso pediátrico: Health Canada no ha autorizado una indicación para uso pediátrico, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia del fumarato de quetiapina de liberación inmediata en niños menores de 18 años (ver 7.1 Poblaciones especiales).

Uso geriátrico: En ensayos clínicos, 38 pacientes con esquizofrenia o trastornos relacionados, de 65 años o más, fueron tratados con quetiapina fumarato de liberación inmediata (ver 7.1 Poblaciones especiales). Dada la experiencia limitada con fumarato de quetiapina en ancianos y la mayor incidencia de enfermedades concomitantes y medicación concomitante en esta población, Pms-QUETIAPINA debe usarse con precaución. El aclaramiento plasmático medio de fumarato de quetiapina se redujo entre un 30 % y un 50 % en sujetos de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes. Por lo tanto, es posible que la tasa de titulación de la dosis deba ser más lenta y la dosis objetivo terapéutica diaria más baja que la utilizada en pacientes más jóvenes.

Insuficiencia hepática: la quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado (consulte 10.3 Farmacocinética, poblaciones y condiciones especiales). Por lo tanto, Pms-QUETIAPINA debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve, especialmente durante el período de dosificación inicial. Los pacientes con insuficiencia hepática leve deben comenzar con 25 mg/día. La dosis debe aumentarse diariamente en incrementos de 25 a 50 mg/día hasta una dosis efectiva, según la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente. No hay datos farmacocinéticos disponibles para ninguna dosis de fumarato de quetiapina en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Sin embargo, si el juicio clínico considera necesario el tratamiento con Pms-QUETIAPINA, el medicamento debe usarse con mucha precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Administración:

Pms-QUETIAPINA es solo para uso oral.

Pms-QUETIAPINA (fumarato de quetiapina de liberación inmediata) se puede administrar con o sin alimentos.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis por unas pocas horas, tómela lo antes posible. Si ha pasado la mayor parte del día desde la dosis olvidada, omite esa dosis y espere hasta la próxima dosis programada. Nunca tome dos dosis a la vez.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Descripción general de las interacciones farmacológicas:

Dados los efectos primarios de la quetiapina sobre el sistema nervioso central, la quetiapina debe utilizarse con precaución en combinación con otros fármacos de acción central.

Se debe tener precaución cuando se usa quetiapina concomitantemente con medicamentos que se sabe que causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

Vacilación y retención urinaria Se debe tener precaución al prescribir pms-QUETIAPINA

(fumarato de quetiapina de liberación inmediata) a pacientes que están recibiendo otros medicamentos que tienen propiedades anticolinérgicas (muscarínicas) y que pueden afectar la micción.

Interacciones entre drogas y comportamiento:

Alcohol: La liberación inmediata de fumarato de quetiapina potenció los efectos cognitivos y motores del alcohol en un ensayo clínico en sujetos con trastornos psicóticos. Se deben evitar las bebidas alcohólicas mientras se toma quetiapina.

Interacciones fármaco-fármaco.

El efecto del fumarato de quetiapina en otras drogas.

Agentes antihipertensivos: debido a su potencial para inducir hipotensión, la quetiapina puede potenciar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

Agonistas de la levodopa y la dopamina: Como exhibe antagonismo de la dopamina in vitro, la quetiapina puede antagonizar los efectos de la levodopa y los agonistas de la dopamina.

Litio: La farmacocinética de la dosis única de litio no se alteró cuando se administró conjuntamente con fumarato de quetiapina de liberación inmediata.

Antipirina: el fumarato de quetiapina de liberación inmediata no indujo los sistemas enzimáticos hepáticos involucrados en el metabolismo de la antipirina.

Lorazepam: el fumarato de quetiapina de liberación inmediata no afectó la farmacocinética de la dosis única de lorazepam.

Divalproex: la administración conjunta de fumarato de quetiapina de liberación inmediata (150 mg dos veces al día) y divalproex (500 mg dos veces al día) aumentó el aclaramiento oral medio y la concentración plasmática máxima media de ácido valproico total (administrado como divalproex) en un 11 %. Estos cambios no fueron clínicamente relevantes.

El efecto de otras drogas sobre el fumarato de quetiapina de liberación inmediata:

Inductores de enzimas hepáticas: El uso concomitante de quetiapina con inductores de enzimas hepáticas como la carbamazepina puede disminuir sustancialmente la exposición sistémica a la quetiapina. En un ensayo de dosis múltiples en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la coadministración de carbamazepina aumentó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este aumento en la depuración redujo la exposición sistémica a quetiapina (medida por el AUC) a un promedio del 13 % de la exposición durante la administración de quetiapina sola; aunque se observó un efecto mayor en algunos pacientes. Como consecuencia de esta interacción, pueden ocurrir concentraciones plasmáticas más bajas y, por lo tanto, en cada paciente, se debe considerar una dosis más alta de quetiapina, dependiendo de la respuesta clínica. Cabe señalar que la dosis diaria máxima recomendada de pms-QUETIAPINA es de 800 mg/día y la continuación del tratamiento a dosis más altas solo debe considerarse como resultado de una cuidadosa consideración de la evaluación del beneficio-riesgo para un paciente individual.

La coadministración de quetiapina y otro inductor de enzimas microsomales, la fenitoína, provocó un aumento de cinco veces en el aclaramiento de quetiapina. Es posible que se requieran dosis mayores de quetiapina para mantener el control de los síntomas psicóticos en pacientes a los que se les administró conjuntamente quetiapina y fenitoína y otros inductores de enzimas hepáticas (p. ej., barbitúricos, rifampicina, etc.).

Es posible que sea necesario reducir la dosis de quetiapina si se retira la fenitoína o la carbamazepina u otros inductores de enzimas hepáticas y se reemplazan con un no inductor (p. ej., valproato de sodio).

**Inhibidores de CYP 3A4:** CYP 3A4 es la principal enzima responsable del citocromo P450-Metabolismo mediado por quetiapina. Por lo tanto, la administración conjunta de compuestos (como ketoconazol, eritromicina, claritromicina, diltiazem, verapamilo o nefazodona), que inhiben el CYP 3A4, puede aumentar la concentración de quetiapina. En un ensayo de dosis múltiples en voluntarios sanos para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con ketoconazol, la administración concomitante de ketoconazol resultó en un aumento de la C<sub>max</sub> media y el AUC de quetiapina del 235 % y el 522 %, respectivamente, con un correspondiente disminución en el aclaramiento oral medio del 84%. La semivida media de quetiapina aumentó de 2,6 a 6,8 horas, pero el t<sub>max</sub> medio no cambió.

Debido a la posibilidad de una interacción de magnitud similar en un entorno clínico, la dosis de quetiapina debe reducirse durante el uso concomitante de quetiapina e inhibidores potentes de CYP 3A4 (como antifúngicos azoles, antibióticos macrólidos e inhibidores de la proteasa). Debe prestarse especial atención a los pacientes ancianos y debilitados.

La relación riesgo-beneficio debe considerarse de forma individual en todos los pacientes.

**Divalproex:** la administración conjunta de fumarato de quetiapina de liberación inmediata (150 mg dos veces al día) y divalproex (500 mg dos veces al día) aumentó la concentración plasmática máxima media de quetiapina en un 17 % sin cambiar el aclaramiento oral medio.

**Cimetidina:** en un estudio clínico que examina la farmacocinética del fumarato de quetiapina liberación inmediata después de la coadministración con cimetidina (un inhibidor de la enzima P450 no específico), no se observó interacción clínicamente significativa.

**Tioridazina:** coadministración de tioridazina (200 mg dos veces al día) con fumarato de quetiapina liberación inmediata (300 mg dos veces al día), aumentó la eliminación de fumarato de quetiapina en un 65 %.

**Fluoxetina, imipramina, haloperidol y risperidona:** la fluoxetina (60 mg diarios), la imipramina (75 mg dos veces al día), el haloperidol (7,5 mg dos veces al día) y la risperidona (3 mg dos veces al día) no alteraron significativamente la farmacocinética en estado estacionario de la quetiapina.

**Interacciones entre medicamentos y alimentos:** Pms-QUETIAPINA se puede administrar con o sin alimentos.

**Interacciones entre medicamentos y hierbas:** No se han establecido interacciones con productos herbales.

**Interacciones entre fármacos y pruebas de laboratorio:** Ha habido informes de resultados falsos positivos en inmunoensayos enzimáticos para metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de los resultados cuestionables de la detección mediante inmunoensayo mediante una técnica cromatográfica adecuada

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

**Mujeres embarazadas:**

Se debe advertir a las pacientes que notifiquen a su médico si quedan embarazadas o tienen la intención de quedar embarazadas durante el tratamiento con quetiapina. No se ha establecido la seguridad y eficacia de quetiapina durante el embarazo humano. Después de algunos embarazos en los que se utilizó quetiapina, se han notificado síntomas de abstinencia neonatal.

Pms-QUETIAPINA no debe usarse durante el embarazo a menos que los beneficios esperados para la madre superen considerablemente los riesgos potenciales para el feto.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Dado que la quetiapina puede causar sedación y afectar la habilidad motora, se debe advertir a los pacientes sobre la realización de actividades que requieran agilidad mental, como operar un vehículo motorizado o maquinaria peligrosa, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con quetiapina no los afecta negativamente. La somnolencia puede provocar caídas.

#### **Sobredosis:**

Experiencia:

Ensayos clínicos: Se informó una muerte en un ensayo clínico después de una sobredosis de 13 600 mg de quetiapina sola; sin embargo, también se informó supervivencia en sobredosis agudas de hasta 30 000 mg de quetiapina. La mayoría de los pacientes que sufrieron una sobredosis no informaron eventos adversos o se recuperaron por completo de los eventos informados.

Poscomercialización: En la experiencia posterior a la comercialización, ha habido casos de coma y muerte en pacientes que tomaron una sobredosis de liberación inmediata de fumarato de quetiapina. La dosis más baja reportada asociada con coma ha sido en un paciente que tomó 5,000 mg y se recuperó por completo dentro de los 3 días. La dosis más baja reportada asociada con una muerte fue en un paciente que tomó 6,000 mg.

En la experiencia posterior a la comercialización, se informaron casos de prolongación del intervalo QT con sobredosis. Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave preexistente pueden tener un mayor riesgo de sufrir los efectos de una sobredosis.

#### **Síntomas**

En general, los signos y síntomas notificados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco (p. ej., somnolencia y sedación, taquicardia, hipotensión y efectos anticolinérgicos).

Tratamiento No existe un antídoto específico para la quetiapina. En casos de intoxicación grave, se debe considerar la posibilidad de múltiples fármacos y se recomiendan procedimientos de cuidados intensivos, incluido el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea permeable, asegurando una oxigenación y ventilación adecuadas, y control y soporte del sistema cardiovascular. En este contexto, los informes publicados en el contexto de los síntomas anticolinérgicos describen una reversión de los efectos graves del sistema nervioso central, incluidos el coma y el delirio, con la administración de fisostigmina intravenosa (1-2 mg), bajo monitorización ECG continua.

Si se usa salicilato, se debe disponer de sulfato de atropina para revertir los efectos colinérgicos excesivos, como bradicardia, salivación intensa, emesis y broncoespasmo.

En los casos de sobredosis de quetiapina, la hipotensión refractaria debe tratarse con medidas apropiadas, como fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos (deben evitarse la epinefrina y la dopamina, ya

que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el contexto del bloqueo alfa inducido por quetiapina).

Se debe continuar con la supervisión y el control médico estricto hasta que el paciente se recupere.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: N05AH04

Grupo Farmacoterapéutico: Sistema nervioso, Psicofarmacológicos, Antipsicóticos, Diazepinas, Oxazepinas y tiazepinas

El fumarato de quetiapina, un derivado de la dibenzotiazepina, es un agente antipsicótico. La quetiapina y el metabolito plasmático activo norquetiapina interactúan con una amplia gama de receptores de neurotransmisores. Se desconoce hasta qué punto el metabolito norquetiapina contribuye a la actividad farmacológica del fumarato de quetiapina.

Quetiapina: La quetiapina exhibe afinidad por los receptores cerebrales de serotonina 5HT<sub>2</sub> y 5HT<sub>1A</sub> (in vitro, K<sub>i</sub> = 288 y 557 nM, respectivamente) y los receptores de dopamina D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> (in vitro, K<sub>i</sub> = 558 y 531 nM, respectivamente). Es esta combinación de antagonismo del receptor con una mayor selectividad por 5HT<sub>2</sub> en relación con los receptores D<sub>2</sub>, lo que se cree que contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y a la baja propensión a los síntomas extrapiramidales (EPS) de la quetiapina en comparación con los antipsicóticos típicos.

La quetiapina también tiene una alta afinidad por la histamina H<sub>1</sub> (in vitro, K<sub>i</sub> = 10 nM) y receptores adrenérgicos  $\gamma$ <sub>1</sub> (in vitro, K<sub>i</sub> = 13 nM), con menor afinidad por los receptores adrenérgicos  $\gamma$ <sub>2</sub> (in vitro, K<sub>i</sub> = 782 nM), pero sin afinidad apreciable por los colinérgicos muscarínicos y receptores de benzodiazepinas y en el transportador de recaptación de norepinefrina (NET).

Norquetiapina: norquetiapina similar a la quetiapina, muestra afinidad por los receptores cerebrales de serotonina 5HT<sub>2</sub> y 5HT<sub>1A</sub> (in vitro, K<sub>i</sub> = 2,9 nM y 191 nM, respectivamente) y dopamina D<sub>1</sub> y receptores D<sub>2</sub> (in vitro, K<sub>i</sub> = 42 nM y 191 nM respectivamente). Además, al igual que la quetiapina, la norquetiapina también tiene una gran afinidad por los receptores histaminérgicos y adrenérgicos  $\gamma$ <sub>1</sub>, con menor afinidad por los receptores adrenérgicos  $\gamma$ <sub>2</sub>.

A diferencia de la quetiapina, la norquetiapina exhibe una alta afinidad por NET y tiene una afinidad de moderada a alta por varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a las reacciones adversas al medicamento que reflejan efectos anticolinérgicos cuando se usa quetiapina en dosis terapéuticas, cuando se usa concomitantemente con otros medicamentos que poseen efectos anticolinérgicos y en caso de sobredosis

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

La farmacocinética de quetiapina y norquetiapina es lineal dentro del rango de dosis clínica. La cinética de la quetiapina es similar en hombres y mujeres, fumadores y no fumadores.

Absorción: La quetiapina se absorbe bien después de la administración oral. En estudios con fármaco radiomarcado, aproximadamente el 73 % de la radiactividad total se recupera en la orina y el 21 % en las heces durante un período de una semana. La biodisponibilidad de quetiapina se ve afectada marginalmente por la administración con alimentos, con valores de C<sub>max</sub> y AUC aumentados en un 25 % y un 15 %, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de quetiapina generalmente ocurren dentro de las 2 horas posteriores a la administración oral. Las concentraciones molares máximas en estado estacionario del metabolito activo norquetiapina son el 35 % de las observadas para quetiapina.

Distribución: La quetiapina tiene un volumen de distribución aparente medio de 10±4 l/kg y se une aproximadamente en un 83 % a las proteínas plasmáticas.

Eliminación y metabolismo: La vida media de eliminación de quetiapina es de aproximadamente 6 a 7 horas con dosis múltiples dentro del rango de dosis clínica propuesto. La vida media de eliminación de la norquetiapina es de aproximadamente 12 horas. La fracción de dosis molar promedio de quetiapina libre y el metabolito plasmático humano activo norquetiapina se excreta <5% en la orina.

La quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado, y el compuesto original representa menos del 5 % de la dosis en la orina y las heces, una semana después de la administración

de quetiapina radiomarcada. Dado que la quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado, se esperan niveles plasmáticos más altos en la población con insuficiencia hepática, y es posible que se ajuste la dosis.

Las principales rutas de metabolismo de la quetiapina implican la oxidación de la cadena lateral alquímica, la hidroxilación del anillo de dibenzotiazepina, la sulfoxidación y la conjugación de fase 2.

Los principales metabolitos del plasma humano son el sulfóxido y el metabolito ácido original, ninguno de los cuales es farmacológicamente activo.

Las investigaciones in vitro establecieron que CYP 3A4 es la principal enzima responsable del metabolismo de la quetiapina mediado por el citocromo P450. La norquetiapina se forma y elimina principalmente a través de CYP3A4.

Se descubrió que la quetiapina y varios de sus metabolitos (incluida la norquetiapina) son inhibidores débiles de las actividades in vitro del citocromo P450 humano 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. La inhibición de CYP in vitro se observa solo en concentraciones de aproximadamente 5 a 50 veces más altas que las observadas en un rango de dosis de

300 a 800 mg/día en humanos.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 23 de octubre de 2023.