

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	APO-QUETIAPINA
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta
Fortaleza:	200 mg
Presentación:	Frasco de PEAD por 100 tabletas recubiertas.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	APOTEX INC, Toronto, Canadá.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	APOTEX INC, Toronto, Canadá. Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	036-22D2
Fecha de Inscripción:	8 de agosto de 2022.
Composición:	
Cada tableta recubierta contiene:	
Fumarato de quetiapina	200,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 15 °C a 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Esquizofrenia: APO-QUETIAPINE (fumarato de quetiapina) está indicado para el manejo de las manifestaciones de la esquizofrenia. La eficacia antipsicótica del fumarato de quetiapina se estableció en ensayos controlados con pacientes hospitalizados a corto plazo (6 semanas). La eficacia del fumarato de quetiapina 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: APO-QUETIAPINE está indicado como monoterapia para el manejo agudo de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar y el manejo agudo de episodios depresivos asociados con trastorno bipolar I y bipolar II.

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

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

Pediatría (<18 años): No se ha establecido la seguridad y eficacia del fumarato de quetiapina en niños menores de 18 años y no se recomienda su uso.

Contraindicaciones:

APO-QUETIAPINE (fumarato de quetiapina) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a este medicamento o cualquiera de sus ingredientes.

Precauciones:

Ver Advertencias especiales y precauciones de uso

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Advertencias y precauciones graves:

Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con demencia. Los pacientes de edad avanzada 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).

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). Se recomienda el cuidado apropiado cuando se prescriba APO-QUETIAPINE 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. Estos casos incluyen pacientes adultos y adolescentes que usan quetiapina sola o con otras sustancias de abuso. Se necesita precaución al prescribir quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. Se debe observar de cerca a los pacientes para detectar signos de mal uso o abuso de APO-QUETIAPINE (por ejemplo, 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.

Hipotensión y síncope: Al igual que con otros fármacos que tienen una alta actividad bloqueadora de los receptores adrenérgicos α_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.

Cardiovascular y/o dependencia física. Estos casos incluyen pacientes adultos y adolescentes que usan quetiapina sola o con otras sustancias de abuso. Se necesita precaución al prescribir quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. Se debe observar de cerca a los pacientes para detectar signos de mal uso o abuso de APO-QUETIAPINE FUMARATE (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumentos en la dosis, comportamiento de búsqueda de drogas), particularmente si tienen antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Se notificó síncope en el 1 % (35/4083) de los pacientes tratados con fumarato de quetiapina, en comparación con el 0,3 % (3/1006) del grupo placebo y el 0,4 %

(2/527) del grupo de control activo. El riesgo de hipotensión y síncope puede reducirse mediante una titulación más gradual hasta la dosis objetivo.

Los comprimidos de APO-QUETIAPINE FUMARATE deben 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 predispongan 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 QT prolongación 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 quetiapina se prescribe en 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 Colesterol y Triglicéridos) Se han reportado aumentos en la glucosa en sangre e hiperglucemia, y reportes ocasionales de diabetes. Elevaciones; 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 (y10%) de elevaciones de los niveles séricos de triglicéridos (y2,258 mmol/L en al menos una ocasión), elevaciones del colesterol total (predominantemente colesterol LDL) (y6,2064 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.

En ensayos de esquizofrenia a corto plazo controlados con placebo, los pacientes tratados con fumarato de quetiapina 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 tuvieron disminuciones desde el inicio en el colesterol medio y aumentos desde el inicio en el promedio de triglicéridos de 0.7 % y 12 %, respectivamente, en comparación con disminuciones en el colesterol

medio y aumentos en el promedio de triglicéridos. de 1,8% y 2% respectivamente para los pacientes tratados con placebo.

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

Se han reportado aumentos en la glucosa en sangre e hiperglucemia, y reportes ocasionales de diabetes, observado 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 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 desarrollen 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 medio fue de aproximadamente 2,3 kg en comparación con un aumento de peso medio de 0,1 kg en pacientes que tomaban placebo (n=427). En ensayos abiertos de extensión, después de 9 a 13 semanas de fumarato de quetiapina monoterapia, el aumento medio de peso fue de 1,58 kg (n=170). Después de 53 a 78 semanas de tratamiento, el aumento de peso medio 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 medio en pacientes que tomaban fumarato de quetiapina fue de 2,8 kg.

En los ensayos clínicos de depresión bipolar aguda controlados con placebo (8 semanas), el aumento de peso medio en pacientes que tomaban fumarato de quetiapina fue de 1,15 kg en comparación con un aumento de peso medio de 0,1 kg en pacientes que tomaban placebo. Durante el tratamiento de mantenimiento, los

pacientes tratados con 300 mg de fumarato de quetiapina o placebo perdieron una media de 0,1 kg y 0,6 kg, respectivamente, mientras que los pacientes tratados con 600 mg de fumarato de quetiapina aumentaron 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 fumarato de quetiapina (-0,2 kg) y en el grupo de placebo (-0,8 kg), mientras que los pacientes del grupo de 600 mg de fumarato de quetiapina mostraron un peso medio aumento 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 ≥ 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, que se produce 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*; un factor de potencial importancia si se contempla la prescripción de estos fármacos en un paciente con cáncer de mama.

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, en el rango de dosis recomendado, y el placebo.

Hipotiroidismo: Los ensayos clínicos en esquizofrenia demostraron que el fumarato de quetiapina está asociado con una disminución relacionada con la dosis en la tiroxina total y libre (T4). En promedio, el 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 (estudios combinados de esquizofrenia y manía bipolar)

experimentaron aumentos persistentes de TSH, y el 0,25 % de los pacientes fueron tratados con reemplazo de 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 están recibiendo múltiples medicamentos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o pueden no reportar síntomas de estreñimiento.

Las reacciones adversas a medicamentos. Los pacientes con obstrucción gastrointestinal conocida o sospechada (p.ej., obstrucción intestinal, estenosis) o cualquier enfermedad/afección que afecte 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 ensayos clínicos y experiencia posterior a la comercialización, se informaron eventos de neutropenia, granulocitopenia y agranulocitosis (neutropenia grave con infección) durante el uso de antipsicóticos, incluido el fumarato de quetiapina. Se recomienda que los pacientes se hagan un conteo sanguíneo completo (CBC) antes de comenzar el fumarato de quetiapina y luego periódicamente durante todo el tratamiento.

Se ha notificado con poca frecuencia neutropenia grave ($<0,5 \times 10^9 /l$) en ensayos clínicos de monoterapia controlados con placebo a corto plazo 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 en los informes posteriores a la comercialización (incluidos casos mortales). 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 recuento leucocitario bajo preexistente o antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos deben someterse a un hemograma completo (CBC) controlado con frecuencia durante los primeros

meses de tratamiento y deben suspender el FUMARATO DE APO-QUETIAPINA ante el primer signo de disminución de la concentración. WBC en ausencia de otros factores causales. Los pacientes con neutropenia deben ser monitoreados cuidadosamente en busca de fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratados de inmediato si se presentan tales síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos $<1 \times 10^9 /L$) deben interrumpir y hacer un seguimiento de sus leucocitos hasta la recuperación.

Tromboembolismo venoso: Se ha informado tromboembolismo venoso (TEV), incluido el embolismo pulmonar fatal, con medicamentos antipsicóticos, incluido el fumarato de quetiapina, en informes de casos y/o estudios observacionales. Al prescribir APO-QUETIAPINE FUMARATE, se deben identificar todos los factores de riesgo potenciales de TEV y se deben tomar medidas preventivas.

Hepático/Pancreático:

Insuficiencia hepática: Se observó una disminución del aclaramiento de fumarato de quetiapina en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver ACCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Poblaciones y condiciones especiales). 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.

La insuficiencia hepática, incluidas las muertes, también se ha informado muy raramente 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.

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 fumarato de quetiapina, el medicamento debe usarse con mucha precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Elevaciones de transaminasas: durante los ensayos clínicos previos a la comercialización, la terapia con fumarato de quetiapina se asoció con la elevación de las transaminasas hepáticas, principalmente ALT.

Dentro de una base de datos de ensayos clínicos de 1892 pacientes esquizofrénicos tratados con fumarato de quetiapina, con niveles basales de ALT <60 UI/L, el 5,3 % (101/1892) tuvo elevaciones de ALT emergentes del tratamiento a >120 UI/L, el 1,5 % (29/1892) tuvo elevaciones de >200 UI/L, y el 0,2 % (3/1892) tuvo elevaciones de >400 UI/L. Ningún paciente tuvo valores superiores a 800 UI/L. Ninguno de los pacientes tratados con fumarato de quetiapina que tenían valores elevados de transaminasas manifestó 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 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 cuya ALT basal era >90 UI/L, solo 1 experimentó una elevación a >400 UI/L.

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.

La insuficiencia hepática, incluidas las muertes, también se ha informado muy raramente 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.

Pancreatitis: Se ha notificado pancreatitis en ensayos clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización. Entre los informes posteriores a la comercialización, aunque 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.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): 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 irregular, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir creatina fosfoquinasa elevada, mioglobulinuria (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 medicamentosa 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 ensayos clínicos controlados con placebo para esquizofrenia y manía bipolar, la incidencia de SEP no fue diferente de la del placebo en el rango de dosis terapéutica recomendada. 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. Esta relación predice que la quetiapina debería tener menos potencial que el típico agentes antipsicóticos para inducir TD en pacientes con esquizofrenia y manía bipolar. En ensayos clínicos a corto plazo controlados con placebo para la depresión bipolar, la incidencia de SEP fue mayor en los pacientes tratados con quetiapina que en los pacientes tratados con placebo.

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.

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.

El APO QUETIAPINE debe usarse con precaución en pacientes que tienen antecedentes o están en riesgo de tener 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 APO-QUETIAPINE o la suspensión gradual y opciones terapéuticas alternativas.

Vacilación y retención urinaria: Ha habido informes posteriores a la comercialización de retención urinaria en pacientes tratados con fumarato de quetiapina con o sin antecedentes previos. Algunos pacientes que experimentaron retención urinaria severa fueron hospitalizados y requirieron cateterismo. El fumarato de quetiapina posee propiedades anticolinérgicas que pueden dar lugar a reacciones adversas al fármaco, como retención gástrica o urinaria, cuando se utiliza solo, a las dosis terapéuticas recomendadas o junto con otros medicamentos con efectos anticolinérgicos, y en caso de sobredosis. Por lo tanto, APO-QUETIAPINE debe prescribirse 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). La APO-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 APO QUETIAPINA y una terapia alternativa.

Efecto potencial sobre el desempeño 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 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.

Oftalmológico:

Cataratas: Se observó el desarrollo de cataratas en asociación con el tratamiento con quetiapina en estudios crónicos con perros a 4 veces la dosis humana recomendada. También se han observado cambios en el cristalino en pacientes durante el tratamiento a largo plazo con fumarato de quetiapina, 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. de fumarato de quetiapina en el hombre, por lo tanto, no puede excluirse en este momento. Se recomiendan exámenes de la vista se observan cambios clínicamente significativos en el cristalino asociados con el uso de fumarato de quetiapina, se debe considerar la interrupción de APO QUETIAPINE.

Psiquiátrico:

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico: Los episodios depresivos se asocian 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 produce dicha mejora. Es experiencia clínica general que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de 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 asociarse 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.

Renal: Hay poca experiencia con fumarato de quetiapina en pacientes con insuficiencia renal, excepto en un estudio de dosis única baja (subclínica) Por lo tanto, el FUMARATO DE APO-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) y la reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), son reacciones adversas al fármaco potencialmente mortales que se han notificado durante la exposición a quetiapina. Las SCAR comúnmente se presentan como una combinación de los siguientes síntomas: erupción cutánea extensa o dermatitis exfoliativa, fiebre,

linfadenopatía y posible eosinofilia. Suspender quetiapina si se producen reacciones adversas cutáneas graves.

Poblaciones Especiales:

Pediatría (< 18 años): No se ha establecido la seguridad y eficacia de fumarato de quetiapina en niños menores de 18 años y no se recomienda su uso.

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, categorías de frecuencia para 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 los niños adolescentes, y común en adultos. La rinitis y el síncope fueron comunes en niños y adolescentes y poco comunes en adultos.

Geriatría (mayor de 65 años de edad): El número de pacientes de 65 años o más, con esquizofrenia o trastornos relacionados, expuestos a fumarato de quetiapina, 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 presenta 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.

Los pacientes ancianos con demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos mostraron una mayor mortalidad en comparación con el placebo en un metanálisis de 13 ensayos controlados de varios fármacos antipsicóticos atípicos. 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. No está indicado en pacientes de edad avanzada con demencia.

Efectos indeseables:

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 tanto en los ensayos clínicos como durante la experiencia posterior a la comercialización con quetiapina (y10 %) 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.

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 fumarato de quetiapina (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 (5,7 %) y el placebo (5,1 %).

Depresión bipolar: las interrupciones debido a eventos adversos fueron del 13,1 % para el fumarato de quetiapina 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, el 5 % suspendió debido a un evento adverso. La somnolencia fue el evento adverso más común que condujo a la abstinencia de fumarato de quetiapina en 24 pacientes, y fue el único evento adverso que provocó 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).

Se han informado con mucha frecuencia síntomas de discontinuación, que ocurren al suspender las tabletas de quetiapina e incluyen insomnio (incapacidad para dormir), náuseas, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareos e irritabilidad. Se recomienda la retirada gradual durante un período de al menos una a dos semanas.

Otros efectos secundarios comunes pueden incluir: dolor de cabeza, latidos cardíacos rápidos, sensación de que el corazón late con fuerza, acelera o se saltea latidos, dificultad para respirar, estreñimiento, indigestión, sensación de debilidad, hinchazón de brazos y piernas, fiebre, malestar estomacal o dolor abdominal, vómitos (principalmente en los ancianos), visión borrosa, sueños anormales y pesadillas, irritabilidad, sensación de más hambre, alteración del habla y el lenguaje, y cambios en las pruebas de laboratorio para las funciones del hígado y la tiroides.

Ha habido casos poco frecuentes de dificultad para tragar, desmayos (que pueden provocar caídas), congestión nasal, dificultad para orinar y frecuencia cardíaca más lenta de lo normal que pueden ocurrir al iniciar el tratamiento y que pueden estar asociados con presión arterial baja y desmayos.

También ha habido informes, en un pequeño número de pacientes, de cambios en el cristalino del ojo. Aunque no se sabe si estos cambios son causados o no por APO QUETIAPINE FUMARATE, su médico puede recomendarle que se recomiende un tipo específico de examen de la vista para maximizar el uso seguro de este medicamento.

En casos raros, ha habido informes de disminución de la temperatura corporal (hipotermia), una combinación de fiebre, síntomas similares a los de la gripe, dolor de garganta o cualquier otra infección con recuento muy bajo de glóbulos blancos (una afección llamada agranulocitosis), obstrucción intestinal y caminar, hablar, comer u otras actividades mientras duerme.

En casos muy raros, este tipo de medicamento puede interferir con la capacidad de su cuerpo para controlar la temperatura corporal. Por lo tanto, tenga cuidado de evitar sobrecalentarse o deshidratarse (por ejemplo, con ejercicio vigoroso o exposición a calor extremo) mientras toma APO-QUETIAPINE.

Los efectos secundarios de frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles), incluyen síntomas de abstinencia en recién nacidos de madres que han usado quetiapina durante el embarazo.

Lo siguiente también puede ocurrir con APO-QUETIAPINE, y puede verse en análisis de sangre de rutina:

Disminución de la cantidad de glóbulos blancos. Estos cambios normalmente desaparecerán al suspender el tratamiento con APO-QUETIAPINA.

Disminución de la cantidad de glóbulos rojos.

Aumento de la cantidad de eosinófilos.

Disminución de las plaquetas (trombocitopenia).

Aumento de la cantidad de enzimas hepáticas.

Cambios en la cantidad de sustancias grasas (niveles de lípidos, como triglicéridos y colesterol) en la sangre.

Aumento de la cantidad de 'creatina fosfoquinasa'.

Aumento de la cantidad de azúcar (glucosa) en la sangre.

Aumento en la cantidad de hormona prolactina en la sangre. En raras ocasiones (<0,1% - y 0,01%) esto puede provocar hinchazón de los senos y producción inesperada de senos. leche en mujeres y en algunos hombres, y cambios en la regularidad del período mensual.

Si tiene niveles altos de prolactina y una afección llamada hipogonadismo, puede tener un mayor riesgo de fracturarse un hueso debido a la osteoporosis. Esto puede ocurrir tanto en hombres como en mujeres.

Posología y modo de administración:

Dosis recomendada y ajuste de dosis: APO-QUETIAPINE FUMARATE (fumarato de quetiapina) se puede administrar con o sin El FUMARATO DE APO-QUETIAPINA puede administrarse con o sin alimentos.

Esquizofrenia:

La dosis inicial habitual de APO-QUETIAPINE FUMARATE 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.

No se han establecido interacciones con productos herbales.

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 de APO-QUETIAPINE FUMARATE 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. 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 el 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 se muestra en la siguiente tabla:

Día	1	2	3	4	5	6
BID	100 mg/día 200	200 mg/día 200	300 mg/día 200	400 mg/día 200	Hasta 600 mg/día	Hasta 800 mg/día

Se deben realizar 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 se muestra en la siguiente tabla:

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

Los pacientes de dosis fija de 300 mg continuaron con fumarato de quetiapina 300 mg/día, desde el día 4 en adelante. En ensayos clínicos que tenían un grupo de dosis fija de 600 mg, 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 cada paciente. La eficacia antidepresiva se demostró con fumarato de quetiapina 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.

APO-QUETIAPINA debe administrarse una vez al día a la hora de acostarse.

Consideraciones de dosificación en Poblaciones Especiales:

Ancianos: En ensayos clínicos, 38 pacientes con esquizofrenia o trastornos relacionados, de 65 años o más, fueron tratados con fumarato de quetiapina. Dada la experiencia limitada con fumarato de quetiapina en ancianos y la mayor incidencia de enfermedades concomitantes y medicación concomitante en esta población, el fumarato de 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.

Insuficiencia hepática: la quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado. Por lo tanto, APO QUETIAPINE 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 APO-QUETIAPINA, el medicamento debe usarse con mucha precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Insuficiencia renal: Como se carece de experiencia clínica, se recomienda precaución.

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, omita esa dosis y espere hasta la próxima dosis programada. Nunca tomar dos dosis a la vez.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

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 causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

Se debe tener precaución al prescribir fumarato de quetiapina a pacientes que reciben otros medicamentos que tienen propiedades anticolinérgicas (muscarínicas) y que pueden afectar la micción.

Alcohol: el 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.

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 una dosis única de litio no se alteró cuando se administró conjuntamente con fumarato de quetiapina.

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

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

Divalproex: la administración conjunta de fumarato de quetiapina (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.

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. Debe tenerse en cuenta que la dosis diaria máxima recomendada de fumarato de 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 de riesgos y beneficios 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 Cmax 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 tmax 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 (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 modificando el aclaramiento oral medio.

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

Tioridazina: la coadministración de tioridazina (200 mg dos veces al día) con fumarato de quetiapina (300 mg dos veces al día) aumentó la depuración 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.

APO-QUETIAPINA puede administrarse con o sin alimentos.

No se han establecido interacciones con productos herbales.

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. Por lo tanto, la quetiapina solo debe usarse durante el embarazo, si los beneficios esperados justifican los riesgos potenciales.

Los recién nacidos expuestos a fármacos antipsicóticos, incluido el fumarato de 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, hipertonía, hipotonía, 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.

Mujeres lactantes:

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 la lactancia mientras toman quetiapina.

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:

Ensayos clínicos: Se informó una muerte en un ensayo clínico luego de una sobredosis de 13,600 mg de quetiapina sola; sin embargo, también se informó supervivencia en sobredosis agudas de quetiapina. 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 toman una sobredosis 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 continua de ECG. Si se utiliza salicilato de fisostigmina, debe disponerse de sulfato de atropina para revertir los efectos colinérgicos excesivos, como bradicardia, salivación marcada, 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, Psicofármacos, 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 5HT₂ y 5HT_{1A} (in vitro, K_i = 288 y 557 nM, respectivamente) y los receptores de dopamina D₁ y D₂ (in vitro, K_i = 558 y 531 nM, respectivamente). Es esta combinación de antagonismo del receptor con una mayor selectividad por 5HT₂ en relación con los receptores D₂, 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 H₁ (in vitro, K_i = 10 nM) y receptores adrenérgicos γ_1 (in vitro, K_i = 13 nM), con menor afinidad por los receptores adrenérgicos γ_2 (in vitro, K_i = 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 5HT₂ y 5HT_{1A} (in vitro, K_i = 2,9 nM y 191 nM, respectivamente) y dopamina D₁ y receptores D₂ (in vitro, K_i = 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 y 1, con menor afinidad por los receptores adrenérgicos γ_2 .

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_{max} 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 alquílica, 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: 8 de agosto de 2022.