



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	FUMARATO DE QUETIAPINA-200
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta
Fortaleza:	200,0 mg*
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC ámbar/AL con 10 tabletas recubiertas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	SGPharma Pvt. Ltd., India.
Fabricante, país:	SGPharma Pvt. Ltd., India.
Número de Registro Sanitario:	M-14-135-N02
Fecha de Inscripción:	13 de agosto de 2014
Composición:	
Cada tableta recubierta contiene:	
Quetiapina	200,0 mg*
(eq. a 230,40 mg de fumarato de quetiapina)	
* Se adiciona un 3 % de exceso.	
Lactosa monohidratada	242,688 mg
Glicolato de almidón sódico	17,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad. No refrigerar.

Indicaciones terapéuticas:

FUMARATO DE QUETIAPINA TABLETAS I.P. está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia.

FUMARATO DE QUETIAPINA TABLETAS I.P. está indicado para el tratamiento del trastorno bipolar:

Para el tratamiento de episodios maníacos moderados a graves en el trastorno bipolar.

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

Para la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar, en pacientes cuyo episodio maníaco o depresivo que ha respondido al tratamiento con quetiapina.

Contraindicaciones:

FUMARATO DE QUETIAPINA TABLETAS I.P. está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a quetiapina o a cualquiera de los demás componentes de FUMARATO DE QUETIAPINA TABLETAS I.P.

La administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como inhibidores de proteasa del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona, está contraindicada.

FUMARATO DE QUETIAPINA TABLETAS I.P. contiene lactosa, que está contraindicada en pacientes con galactosemia, síndrome de mala absorción glucosa-galactosa o deficiencia de lactasa.

Precauciones:

Ver advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Como FUMARATO DE QUETIAPINA TABLETAS I.P. tiene varias indicaciones, el perfil de seguridad debe ser considerado en relación con el diagnóstico del paciente y la dosis que se administra.

Niños y Adolescentes (10 a 17 años de edad):

No está recomendado el uso de Quetiapina en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos que permitan su empleo en este grupo de edad. Los ensayos clínicos con quetiapina han demostrado que, además del perfil de seguridad conocido identificado en adultos, se produjeron ciertos eventos adversos con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, y los síntomas extrapiramidales) y uno de los identificados, no se ha observado previamente en estudios de adultos (aumento de la presión arterial). También se han observado cambios en las pruebas de función tiroidea en niños y adolescentes.

Por otra parte, las consecuencias para la seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina en el crecimiento y la maduración no se han estudiado más allá de 26 semanas. Se desconocen las consecuencias a largo plazo para el desarrollo cognitivo y conductual.

En los ensayos clínicos controlados con placebo, con niños y adolescentes tratados con quetiapina, esta se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (EPS) en comparación con placebo en pacientes tratados por esquizofrenia y manía bipolar.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Puede no ocurrir mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca dicha mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Además, los médicos deben tener en cuenta el riesgo potencial de los eventos relacionados con el suicidio después de la interrupción brusca del tratamiento con quetiapina, debido a los factores de riesgo conocidos para la enfermedad que está siendo tratada. Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe quetiapina, también pueden estar asociados con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser co-mórbidas con episodios depresivos mayores. Las mismas precauciones consideradas al tratar pacientes con episodios depresivos mayores deben por lo tanto ser observadas en el tratamiento de pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, son propensos a tener mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir una monitorización cuidadosa durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

La estrecha supervisión de los pacientes y en particular los de alto riesgo debe acompañar la terapia medicamentosa, especialmente al inicio del tratamiento y a continuación de cambiar las dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, la conducta o pensamientos suicidas y los cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente consejo médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos controlados a corto plazo con el placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (menores de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0 % y 0 %, respectivamente).

Síntomas Extrapiramidales:

En ensayos clínicos controlados con placebo de pacientes adultos el tratamiento con quetiapina se asoció con un aumento de incidencia de síntomas extrapiramidales (EPS) en comparación con el placebo en los pacientes tratados por los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud molesta o subjetivamente desagradable y la necesidad de movimiento, a menudo acompañada por una incapacidad para permanecer sentado. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Discinesia tardía:

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o suspensión de quetiapina. Los síntomas de la discinesia tardía puede empeorar o incluso aparecer después de la interrupción del tratamiento.

Somnolencia y mareo:

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, como la sedación. En los ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar, el inicio fue por lo general dentro de los primeros 3 días de tratamiento y fueron predominantemente de leve a moderada intensidad. Los pacientes con depresión bipolar que experimentan somnolencia de intensidad severa pueden requerir un contacto más frecuente por un mínimo de 2 semanas a partir de la aparición de somnolencia, o hasta que los síntomas mejoran y puede ser considerado la interrupción del tratamiento.

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con hipotensión ortostática y relacionado con mareo, y la somnolencia tiene su inicio por lo general durante el período de ajuste de la dosis inicial. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en la población anciana. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de tener precaución hasta que estén familiarizados con los efectos potenciales del medicamento.

Cardiovascular:

Se debe utilizar quetiapina con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predisponen a la hipotensión. Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el período de ajuste de la dosis inicial y por lo tanto se debe considerar la reducción de la dosis o la valoración más gradual si esto ocurre. Podría ser considerado un régimen de ajuste más lento en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Convulsiones:

En los ensayos clínicos controlados, no existió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia

de convulsiones en pacientes con un historial de convulsiones. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda precaución al tratar a pacientes con antecedentes de convulsiones.

Síndrome neuroléptico maligno:

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado con el tratamiento antipsicótico, incluyendo a quetiapina. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, y el aumento de la creatina fosfoquinasa. En tal caso, debe interrumpirse el tratamiento con quetiapina y administrar un tratamiento médico adecuado.

Neutropenia severa:

Se ha observado neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$) con poca frecuencia, en los ensayos clínicos con quetiapina. La mayoría de casos de neutropenia severa se han producido dentro de los dos meses de iniciado el tratamiento con quetiapina. No se encontró una relación evidente con la dosis. Durante la experiencia post-comercialización, la resolución de leucopenia y/o neutropenia continuó aun después de la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los posibles factores de riesgo para el desarrollo de la neutropenia incluyen recuento bajo preexistente de glóbulos blancos (WBC) y el antecedente de neutropenia inducido por la droga. Se debe interrumpir el tratamiento con quetiapina en los pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$. Los pacientes deben ser observados ante los signos y síntomas de una infección y se deben realizar recuentos de neutrófilos seguidos (hasta que estos excedan $1.5 \times 10^9/L$).

Peso:

El aumento de peso ha sido reportado en pacientes que han sido tratados con quetiapina y deben ser monitoreados y controlado según el criterio clínico como de conformidad con las directrices de antipsicóticos utilizadas.

Hiperglicemia:

La hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma se ha notificado en raras ocasiones, incluyendo algunos casos fatales. En algunos casos, se ha informado de un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor predisponente. Es aconsejable el seguimiento clínico apropiado, de acuerdo con las directrices de antipsicóticos utilizadas. Los pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico incluyendo quetiapina, deben ser controlados ante los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus deben ser controlados regularmente por el empeoramiento del control de la glucosa. El peso debe ser controlado regularmente.

Lípidos:

Se ha observado, en los ensayos clínicos con quetiapina, un aumento en los triglicéridos, en el colesterol LDL y total, además de disminuciones en el colesterol HDL. Los cambios lipídicos deben ser controlados como se considere clínicamente apropiado.

Riesgo Metabólico:

Teniendo en cuenta los cambios observados en el peso, la glucemia y los lípidos en los estudios clínicos, los pacientes pueden experimentar un empeoramiento de su perfil de riesgo metabólico, lo cual debe ser controlado como se considere clínicamente apropiado.

Prolongación QT:

En los ensayos clínicos y atendiendo al uso de acuerdo con el Resumen de las Características del Producto, quetiapina no se asoció con un aumento persistente de los intervalos QT absolutos. En la post-comercialización, se reportó la prolongación del intervalo

QT con quetiapina en dosis terapéuticas y sobredosis. Al igual que con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina en pacientes con enfermedad cardiovascular o antecedentes familiares de prolongación del QT. Además, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina, ya sea con medicamentos que prolongan el intervalo QT, o con neurolépticos concomitantes, especialmente en los ancianos, en pacientes con síndrome de QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Retiro:

Se han descrito síntomas agudos de abstinencia tales como el insomnio, náusea, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareos e irritabilidad después de la interrupción brusca de quetiapina. Es aconsejable la retirada gradual durante un período de al menos una a dos semanas.

Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:

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

Se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de acontecimientos adversos cerebrovasculares en los ensayos aleatorios controlados con placebo en la población con demencia tratada con algunos antipsicóticos atípicos.

El mecanismo de este aumento del riesgo se desconoce. Un aumento del riesgo no puede excluirse para otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Quetiapina, se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo para el accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos este ha reportado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia están en un mayor riesgo de muerte en comparación con el placebo. Sin embargo, en dos estudios controlados con quetiapina y placebo de 10 semanas en la misma población de pacientes (n = 710, edad media 83 años: rango: 56-99 años), la incidencia de la mortalidad en los pacientes tratados con quetiapina fue de 5,5% y 3,2% en el grupo del placebo. Los pacientes en estos ensayos murieron debido a una variedad de causas que eran consistentes con las expectativas de esta población. Estos datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y la muerte en pacientes ancianos con demencia.

Disfasia:

Se ha reportado disfasia con quetiapina. Se debe utilizar quetiapina con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Tromboembolismo venoso (TEV):

Los casos de tromboembolismo venoso (TEV) se han reportado con fármacos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, todos los posibles factores de riesgo de TEV deben identificarse antes y durante el tratamiento con quetiapina y las medidas preventivas adoptadas.

Pancreatitis:

Se ha reportado pancreatitis en los ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización. Entre los informes posteriores a la comercialización, mientras que no todos los casos fueron confundidos por factores de riesgo, muchos pacientes tenían factores que son conocidos por estar asociados con la pancreatitis, tales como aumento de los triglicéridos, cálculos biliares, y consumo de alcohol.

Información Adicional:

La información del uso de Quetiapina en combinación con valproato o litio en los episodios maníacos moderados agudos a graves son limitados sin embargo, la terapia de combinación fue bien tolerada. Los datos mostraron un efecto aditivo en la tercera semana.

FUMARATO DE QUETIAPINA TABLETAS I.P. debe utilizarse con precaución en pacientes diabéticos.

Uso Pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de quetiapina en pacientes pediátricos.

Efectos indeseables:

Cardiovascular:

Taquicardia, hipotensión ortostática/postural, aumento del ritmo cardíaco, palpitaciones, hipotensión, síncope, hipertensión, miocardiopatía, miocarditis (post-comercialización).

SNC:

Somnolencia/sedación, dolor de cabeza, agitación, mareos, efectos extrapiramidales; fatiga, insomnio, parkinsonismo, acatisia, astenia, disartria, apatía, distonía, mareo postural, discinesia tardía, temblor, ansiedad, irritabilidad; alteraciones del sueño, hipersomnia, parestesia; agresión, trastorno del equilibrio, confusión, desorientación, alteración de la atención, hipoestesia, deterioro mental, migraña, síndrome de piernas inquietas, inquietud, lentitud; disgeusia; pesadillas.

Dermatológico:

Erupción, acné, hiperhidrosis, síndrome de Stevens-Johnson (post-comercialización).

OONG:

Congestión nasal; salivación; visión borrosa, faringitis, ambliopía, dolor de oído, epistaxis, alergia estacional, congestión nasal, dolor de cabeza sinusal; sinusitis; garganta seca; rinitis.

GI:

Boca seca, estreñimiento; náuseas, vómitos; dispepsia; gastroenteritis viral; dolor de muelas, disfasia, gastroenteritis, reflujo gastroesofágico, dolor de estómago; anorexia; distensión abdominal, dolor abdominal, absceso dental.

Genitourinario:

Disminución de la libido, polaquiuria, infección del tracto urinario.

Hematológico:

Leucopenia, agranulocitosis, disminución de las plaquetas (post-comercialización).

Hepático:

Aumento de ALAT y ASAT.

Pruebas de Laboratorio:

Aumento de triglicéridos, aumento del colesterol, disminución del colesterol HDL, aumento del colesterol LDL, elevaciones in GGT, aumento de creatina fosfoquinasa sérica.

Metabólico-Nutricional:

Aumento de peso, hiperglucemia, aumento del apetito, disminución del apetito, hiponatremia, edema periférico, SIADH (post-comercialización).

Musculo esquelético:

Artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades, rabdomiolisis (post-comercialización).

Respiratorio:

Infección del tracto respiratorio superior, tos, disnea.

Varios:

Dolor, fiebre, hipotiroidismo; síndrome gripal; contusión; hipersensibilidad; NMS; reacción anafiláctica, galactorrea (post-comercialización).

Posología y método de administración:

Administración:

FUMARATO DE QUETIAPINA TABLETAS I.P. se administra por vía oral.

FUMARATO DE QUETIAPINA TABLETAS I.P. se puede administrar con o sin alimentos.

Dosis:

Adultos

Para el tratamiento de la esquizofrenia:

FUMARATO DE QUETIAPINA TABLETAS I.P. debe ser administrado dos veces al día. La dosis diaria total para los cuatro primeros días de la terapia es 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4).

A partir del día 4 en adelante, la dosis debe ajustarse al intervalo usual de dosis efectiva de 300 a 450 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente individual, la dosis se puede ajustar dentro del intervalo de 150 a 750 mg/día.

Para el tratamiento de episodios maníacos moderados a severos asociados con el trastorno bipolar:

FUMARATO DE QUETIAPINA TABLETAS I.P. debe ser administrado dos veces al día. La dosis diaria total para los cuatro primeros días de la terapia es de 100 mg (Día 1), 200 mg (Día 2), 300 mg (Día 3) y 400 mg (Día 4). Los nuevos ajustes de dosis de hasta 800 mg/día en el día 6 deben ser en incrementos de no más de 200 mg por día. La dosis puede ser ajustada dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente individual, dentro del rango de 200 a 800 mg por día. La dosis habitual efectiva esta en el rango de 400 a 800 mg por día.

Para el tratamiento de episodios depresivos en el trastorno bipolar:

FUMARATO DE QUETIAPINA TABLETAS I.P. se debe administrar una vez al día al acostarse. La dosis diaria total para los cuatro primeros días de la terapia es de 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg. En los ensayos clínicos, no se observó beneficio adicional en el grupo de 600 mg en comparación con el grupo de 300 mg. Los pacientes individuales pueden beneficiarse a partir de una dosis de 600 mg. Las dosis mayores de 300 mg deben ser iniciadas por médicos con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar. En los pacientes individuales, en el caso de las preocupaciones de tolerancia, los ensayos clínicos han indicado que la reducción de la dosis a un mínimo de 200 mg podría ser considerada.

Para la prevención de la recurrencia en el trastorno bipolar:

Para la prevención de la recurrencia de los episodios maníacos, depresivos y mixtos en el trastorno bipolar, los pacientes que han respondido al FUMARATO DE QUETIAPINA TABLETAS I.P. para el tratamiento agudo del trastorno bipolar deben continuar la terapia a la misma dosis. La dosis se puede ajustar entonces dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente individual, dentro del intervalo de 300 a 800 mg/día, administrada dos veces al día. Es importante que la dosis efectiva más baja se utilice para la terapia de mantenimiento.

Ancianos:

Al igual que con otros antipsicóticos y antidepresivos, FUMARATO DE QUETIAPINA TABLETAS I.P. debe utilizarse con precaución en los ancianos, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La proporción del ajuste de la dosis de quetiapina puede necesitar ser más lenta, y la dosis terapéutica diaria, menor que la empleada en los

pacientes más jóvenes, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente individual.

El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo de un 30 % a un 50 % en pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes.

La eficacia y seguridad no han sido evaluadas en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el marco del trastorno bipolar.

Niños y Adolescentes:

FUMARATO DE QUETIAPINA TABLETAS I.P. no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos que permitan su uso en este grupo de edad.

Insuficiencia renal:

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia Hepática:

Quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado. Por lo tanto, FUMARATO DE QUETIAPINA TABLETAS I.P. debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática conocida, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento.

Los pacientes con insuficiencia hepática deben comenzar con 25 mg/día. La dosis se puede aumentar en incrementos de 25 - 50 mg/día hasta una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente individual

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Alcohol, drogas actúan sobre el SNC:

Posibles efectos depresivos aditivos sobre el SNC, utilizar con precaución. Evite el alcohol.

Agentes antihipertensivos:

Efectos hipotensores puede ser mejorado. Utilizar con precaución.

Cimetidina:

Puede aumentar las concentraciones de Quetiapina ligeramente, no parece necesitarse un ajuste de dosis.

Agonistas de la dopamina (por ejemplo, pramipexol, ropinirol), levodopa:

Quetiapina puede antagonizar los efectos terapéuticos de los agonistas dopaminérgicos y levodopa. Monitorear la respuesta del paciente. Si se sospecha una interacción, puede ser necesario aumentar la dosis de levodopa o del agonista de la dopamina.

Dopamina/Epinefrina:

No utilizar dopamina, epinefrina, u otros simpaticomiméticos con actividad de beta-agonista para el tratamiento de la hipotensión inducida por Quetiapina.

Alimentos:

Se encontró que una comida rica en grasas produce aumentos estadísticamente significativos en la Cmax y ABC de Quetiapina RR. En comparación, una comida ligera no presentó ningún efecto sobre la Cmax o el ABC de Quetiapina. Se recomienda administrar Quetiapina sin alimentos o con una comida ligera.

Inductores de CYP3A (por ejemplo, barbitúricos, carbamazepina, glucocorticoides, fenitoina, Rifampicina:

Pueden disminuir los efectos de Quetiapina, puede ser necesario el aumento de las dosis de Quetiapina para mantener el control de los síntomas psicóticos. Quetiapina puede aumentar

las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de carbamazepina, resultando en neurotoxicidad, puede ser necesaria la interrupción de uno o ambos fármacos.

Inhibidores de CYP3A (por ejemplo, eritromicina, fluconazol, fluvoxamina, itraconazol, ketoconazol, inhibidores de proteasa, variconazol):

Pueden aumentar los efectos de Quetiapina, utilizar con precaución y ajustar la dosis de Quetiapina, según sea necesario.

Lorazepam:

Quetiapina puede aumentar los efectos de lorazepam. Monitorear la respuesta del paciente. Si se sospecha de una interacción, ajustar la dosis de lorazepam, según sea necesario.

Tioridazina: Puede disminuir los efectos de Quetiapina. Monitorear la respuesta del paciente y ajustar la dosis de Quetiapina, según sea necesario.

Ácido valproico (por ejemplo, divalprox):

La administración conjunta puede aumentar la C_{max} media de Quetiapina. Monitorear la respuesta del paciente al iniciar, detener o cambiar la dosis de ácido valproico. Esté preparado para cambiar la dosis de Quetiapina, según sea necesario. Además, puede aumentar al riesgo de leucopenia o neutropenia. Si se produce leucopenia o neutropenia, interrumpir uno o ambos medicamentos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Categoría C.

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de quetiapina durante el embarazo en humanos. Hasta el momento no existen indicios de peligrosidad en pruebas con animales, aunque no se han examinado los posibles efectos en el ojo fetal. Por lo tanto, sólo debe utilizarse quetiapina durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales. En los embarazos posteriores en cuyas mujeres se utilizó quetiapina, no se observaron síntomas de abstinencia neonatal

Lactancia:

Quetiapina se excreta en la leche de los animales tratados durante la lactancia. No se conoce si quetiapina se excreta en la leche humana. Se recomienda que las mujeres reciben Quetiapina no debe dar el pecho.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, quetiapina puede interferir con actividades que requieran alerta mental. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de no conducir vehículos o manejar maquinarias, hasta que se conozca la susceptibilidad individual a esto.

Sobredosis:

Se ha reportado desenlace fatal en los ensayos clínicos después de una sobredosis aguda de 13.6 gramos, y en la post-comercialización en dosis tan bajas como 6 gramos de quetiapina sola. Sin embargo, la supervivencia también ha sido reportada después de sobredosis agudas de hasta 30 gramos. En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de sobredosis de quetiapina sola con resultado de muerte o coma. Además, los siguientes eventos

han sido reportados en el marco de la sobredosis por monoterapia con quetiapina: prolongación del intervalo QT, convulsiones, estado de mal epiléptico, rhabdomiolisis, depresión respiratoria, retención urinaria, confusión, delirio y / o agitación.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave preexistente pueden estar en un mayor riesgo de los efectos de la sobredosis.

En general, los signos y síntomas reportados fueron los resultantes de la exageración de los efectos farmacológicos conocidos de la sustancia activa, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión.

Tratamiento de la Sobredosis:

No existe un antídoto específico para quetiapina. En caso de signos graves, se debe considerar la posibilidad de múltiples drogas, y se recomiendan los procedimientos de cuidados intensivos, incluyendo establecimiento y mantenimiento de una vía aérea abierta que asegure la oxigenación y ventilación adecuada, y el seguimiento y apoyo del sistema cardiovascular.

Mientras que la prevención de la absorción en la sobredosis no se ha investigado, el lavado gástrico puede estar indicado en intoxicaciones severas y si es posible realizar esta una hora después de la ingestión. Debe ser considerada la administración de carbón activado.

En casos de sobredosis de quetiapina, la hipotensión refractaria debe ser tratada con medidas apropiadas tales como fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos. Deben ser evitados Epinefrina y Dopamina, puesto que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el ajuste de bloqueo alfa inducido por quetiapina.

La estrecha supervisión y vigilancia debe continuar hasta que el paciente se recupere.

Propiedades farmacodinámicas:

Fumarato de Quetiapina es un antagonista de los receptores neurotransmisores múltiples en el cerebro: la serotonina 5HT_{1A} y 5HT₂ (CI₅₀ = 717 y 148nM, respectivamente), dopamina D₁ y D₂ (CI₅₀ = 1,268 y 329nM, respectivamente), Histamina H₁ (CI₅₀ = 30 nM), y receptores adrenérgicos (alfa)₁ y (alfa)₂ (CI₅₀ = 94 y 271nM, respectivamente). La quetiapina no posee afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos y receptores benzodiazepinas (CI₅₀> 5.000 nM).

El mecanismo de acción de quetiapina, al igual que con otros fármacos que tienen eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia y los episodios maníacos agudos asociados con el trastorno bipolar, es desconocido. Sin embargo, se ha propuesto que la eficacia de este fármaco en la esquizofrenia está mediada a través de una combinación de antagonismo a dopamina tipo 2 (D₂) y serotonina tipo 2 (5HT₂). El mayor antagonismo a los receptores de dopamina y otros 5HT₂ con afinidades receptoras similares puede explicar algunos de los otros efectos de quetiapina.

El antagonismo de Fumarato de Quetiapina a los receptores de histamina H₁ puede explicar la somnolencia observada con esta droga.

El antagonismo de Fumarato de Quetiapina a los receptores adrenérgicos (alfa)₁ receptores puede explicar la hipotensión ortostática observada con esta droga.

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

La actividad de Fumarato de quetiapina, es debido principalmente a la droga madre. La farmacocinética de dosis múltiples de quetiapina es proporcional a la dosis dentro del rango de dosis clínica propuesta, y la acumulación de quetiapina es predecible después de dosis múltiples. La eliminación de la quetiapina es principalmente por metabolismo hepático con una vida media terminal de aproximadamente 6 horas dentro del rango de dosis clínica propuesta. Se espera que las concentraciones en estado de equilibrio se alcancen dentro de los dos días de dosificación. Es poco probable que Fumarato de Quetiapina interfiriera con el metabolismo de los fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450.

Absorción:

Tras la administración oral, Fumarato de Quetiapina es absorbido rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1,5 horas. La formulación de la tableta es 100 %

biodisponible en relación con la solución. La biodisponibilidad de quetiapina se marginalmente afectada por la administración con los alimentos, con valores aumentados de C_{max} y ABC en un 25 % y 15 %, respectivamente.

Distribución:

Fumarato de quetiapina, se distribuye ampliamente en todo el cuerpo con un volumen de distribución aparente de 10 ± 4 L/kg. Esta enlazada en un 83 % a las proteínas plasmáticas a concentraciones terapéuticas. *In vitro*, quetiapina no afectó la unión de warfarina o diazepam a la albúmina sérica humana. A su vez, ni warfarina ni diazepam alteraron la unión de quetiapina.

Metabolismo y Eliminación:

Después de una dosis oral única de quetiapina- ^{14}C , menos del 1% de la dosis administrada fue excretada como fármaco inalterado, lo que indica que quetiapina es altamente metabolizada. Aproximadamente el 73 % y el 20 % de la dosis se recuperó en la orina y las heces, respectivamente.

Quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado. Las principales vías metabólicas son sulfoxidación para el metabolito sulfóxido y oxidación para el metabolito ácido original; ambos metabolitos son farmacológicamente inactivos. En estudios *in vitro* que utilizaron microsomas hepáticos humanos revelaron que la isoenzima citocromo P450 3A4 está implicada en el metabolismo de quetiapina a su principal, pero inactivo, metabolito sulfóxido.

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

Desechar cualquier remanente no utilizado.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 13 de agosto de 2014.