Seroc®

Quetiapina

Vía oral
Comprimido recubierto

Grupo farmacoterapéutico
Antipsicótico, Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas

Composición
Seroc® 25: Cada comprimido recubierto contiene: Quetiapina (como Quetiapina fumarato) 25 mg (25 mg de Quetiapina equivalen a 28,78 mg de Quetiapina fumarato). Excipientes: Povidona; Fosfato dibásico de calcio $2H_2O$; Lactosa; Celulosa microcristalina; Almidón glicolato sodio; Estearato de magnesio. Cubierta: Hidroxipopilmetilcelulosa; Triacetina; Polietilenglicol 6000; Bióxido de titanio; Óxido férrico rojo; Óxido férrico amarillo.
Seroc® 100: Cada comprimido recubierto contiene: Quetiapina (como Quetiapina fumarato) 100 mg (100 mg de Quetiapina equivalen a 115,13 mg de Quetiapina fumarato). Excipientes: Povidona; Fosfato dibásico de calcio $2H_2O$; Lactosa; Celulosa microcristalina; Almidón glicolato sodio; Estearato de magnesio. Cubierta: Hidroxipropilmetilcelulosa; Triacetina; Polietilenglicol 6000; Bióxido de titanio; Óxido férrico amarillo.
Seroc® 200: Cada comprimido recubierto contiene: Quetiapina (como Quetiapina fumarato) 200 mg (200 mg de Quetiapina equivalen a 230,27 mg de Quetiapina fumarato). Excipientes: Povidona; Fosfato dibásico de calcio $2H_2O$; Lactosa; Celulosa microcristalina; Almidón glicolato de sodio; Estearato de magnesio. Cubierta: Hidroxipopilmetilcelulosa; Triacetina; Polietilenglicol 6000; Bióxido de titanio.

Indicaciones
Quetiapina está indicado para:
•El tratamiento de la esquizofrenia.
•El tratamiento del trastorno bipolar:
•Para el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves en el trastorno bipolar
•Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar
•Para la prevención de la recurrencia de episodios maníacos o depresivos en pacientes con trastorno bipolar que previamente han respondido al tratamiento con quetiapina

Propiedades Farmacológicas
Clasificación Farmacoterapéutica ATC: N05AH04
Mecanismo de acción
Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito plasmático humano activo, norquetiapina, interaccionan con un amplio rango de receptores de neurotransmisión.
Quetiapina y norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT2) y por los D1 y D2 de dopamina. Se cree que esta combinación de antagonismo de receptores con una mayor selectividad relativa para los receptores 5HT2 que para los D2 contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y a la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales (SEP) de quetiapina en comparación con los antipsicóticos típicos.
Quetiapina y norquetiapina no tienen una afinidad apreciable a los receptores de benzodiacepinas, pero sí una alta afinidad a receptores histaminérgicos y alfa1 adrenérgicos y afinidad moderada a receptores alfa2 adrenérgicos. Quetiapina tiene también afinidad baja o nula por los receptores muscarínicos, mientras que norquetiapina tiene afinidad de moderada a alta a varios receptores muscarínicos, lo cual podría explicar los efectos anticolinérgicos (muscarínicos). La inhibición del NET y la acción agonista parcial de norquetiapina en los receptores 5HT1A puede contribuir a la eficacia terapéutica de quetiapina como antidepresivo.

Efectos Farmacodinámicos
Quetiapina es activa en los tests de actividad antipsicótica, tales como evitación condicionada.
También bloquea la acción de los agonistas de dopamina, determinada ya sea mediante el comportamiento o electrofisiológicamente, y eleva las concentraciones del metabolito de dopamina, un índice neuroquímico de bloqueo del receptor D2.
En los tests pre-clínicos predictivos de SEP, quetiapina es diferente de los antipsicóticos típicos y posee un per fil atípico. Quetiapina no produce supersensibilidad al receptor D2 de dopamina tras la administración crónica. Quetiapina solamente origina una catalepsia ligera a dosis efectivas de bloqueo del receptor D2 de dopamina e, igualmente, después de la administración crónica, demuestra selectividad por el sistema límbico produciendo un bloqueo de despolarización de las neuronas mesolímbicas, pero no de las nigrostriatales que contienen dopamina. Quetiapina muestra una carga distónica mínima en los monos Cebus sensibilizados a haloperidol o no tratados con el medicamento tras la administración aguda y crónica.

Eficacia clínica
•Esquizofrenia: En tres ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con esquizofrenia, que emplearon dosis variables de quetiapina, no se produjeron diferencias entre los grupos tratados con quetiapina o con placebo en cuanto a la incidencia de SEP o uso concomitante de anticolinérgicos. Un ensayo controlado con placebo que evaluó dosis fijas de quetiapina en el rango de 75 a 750 mg/día no puso de manifiesto un aumento en los SEP o en el empleo concomitante de anticolinérgicos. No se ha verificado en ensayos clínicos ciegos la eficacia a largo plazo de quetiapina liberación inmediata, en la prevención de las recaídas de la esquizofrenia.
En ensayos abiertos, en pacientes con esquizofrenia, quetiapina fue efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en pacientes que mostraron una respuesta al tratamiento inicial, lo que sugiere una eficacia a largo plazo.
•Trastorno bipolar
En cuatro ensayos clínicos controlados con placebo que evaluaron dosis de quetiapina de hasta 800 mg/día para el tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves, dos de ellos en monoterapia y los otros dos como tratamiento en combinación con litio o valproato de semi sodio, no se produjeron diferencias en la incidencia de SEP o uso concomitante de anticolinérgicos entre los grupos de tratamiento con quetiapina y placebo.
En el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves, quetiapina demostró una eficacia superior a placebo en la reducción de los síntomas maníacos a las 3 y 12 semanas en dos ensayos en monoterapia. No existen datos procedentes de estudios a largo plazo para demostrar la efectividad de quetiapina en la prevención de posteriores episodios maníacos o depresivos. Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semi sodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves a las 3 y 6 semanas son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo a la semana 3. Un segundo estudio no demostró un efecto aditivo a la semana 6.
La media de la mediana de la dosis de quetiapina en la última semana en pacientes que respondieron al tratamiento fue de aproximadamente 600 mg/día y aproximadamente el 85% de los pacientes que respondieron al tratamiento fueron tratados en el rango de dosis de 400 a 800 mg/día.
En 4 ensayos clínicos con una duración de 8 semanas en pacientes con episodios depresivos de moderados a graves en el trastorno bipolar I o bipolar II, quetiapina comprimidos de liberación inmediata 300 mg y 600 mg fue significativamente superior al tratamiento de pacientes con placebo en cuanto a las medidas pertinentes de los resultados: mejoría media en la MADRS y en la respuesta definida como al menos una mejoría del 50% en la puntuación total de la MADRS desde los valores iniciales. No hubo diferencia en la magnitud del efecto entre los pacientes que recibieron 300 mg de quetiapina liberación inmediata y los que recibieron la dosis de 600 mg.
En la fase de continuación en dos de estos estudios, se demostró que el tratamiento a largo plazo de los pacientes que respondieron al tratamiento con quetiapina liberación inmediata 300 ó 600 mg, fue eficaz en comparación al tratamiento con placebo con respecto a los síntomas depresivos, pero no con respecto a los síntomas maníacos.
En dos estudios de prevención de recurrencia que evaluaron quetiapina en combinación con estabilizadores del estado de ánimo, en pacientes con episodios maníacos, depresivos o de estados de ánimo mix tos, la combinación con quetiapina fue superior a la monoterapia con estabilizadores del estado de ánimo en el aumento del tiempo hasta la recurrencia de cualquier acontecimiento del estado de ánimo (maníaco, mix to o depresivo). Quetiapina se administró dos veces al día, en total, 400 mg a 800 mg al día como tratamiento en combinación con litio o valproato.
En un estudio aleatorizado de 6 semanas, de litio y quetiapina comprimidos de liberación prolongada, frente a placebo y quetiapina comprimidos de liberación prolongada, en pacientes adultos con manía aguda, la diferencia en la media de la escala YMRS (Young Mania Rating Scale) significó una mejoría de 2,8 puntos entre el grupo del litio y el grupo placebo, y la diferencia en el porcentaje de respondedores (definido como el 50% de mejoría desde la línea basal en la escala YMRS) fue del 11% (79% en el grupo del litio frente al 68% en el grupo placebo).
En un estudio a largo plazo (hasta 2 años de tratamiento) que evaluó la prevención de la recurrencia en pacientes con episodios del estado de ánimo maníacos, depresivos o mix tos, quetiapina fue superior a placebo en el aumento del tiempo hasta la recurrencia de cualquier acontecimiento del estado de ánimo (maníaco, mix to o depresivo), en pacientes con trastorno bipolar I. El número de pacientes con un acontecimiento del estado de ánimo fue de 91 (22,5%) en el grupo de quetiapina, 208 (51,5%) en el grupo de placebo y 95 (26,1%) en el grupo de tratamiento con litio, respectivamente. En los pacientes que respondieron a quetiapina, cuando se compara el tratamiento continuado con quetiapina con el cambio de tratamiento a litio, los resultados indicaron que un cambio al tratamiento con litio no parece estar asociado con un aumento del tiempo hasta la recurrencia de un acontecimiento del estado de ánimo.
Los ensayos clínicos han demostrado que quetiapina es efectivo en esquizofrenia y manía cuando se administra dos veces al día, aunque quetiapina posee una vida media farmacocinética de aproximadamente 7 horas; además, esto está avalado por los datos de un estudio de tomografía de emisión de positrones (PET), en el cual se identificó que, para quetiapina, la ocupación del receptor 5HT2 y D2 se mantiene durante un periodo de hasta 12 horas. No se han evaluado la seguridad y eficacia de dosis superiores a 800 mg/día.

Seguridad Clínica
En ensayos clínicos, a corto plazo, controlados con placebo en esquizofrenia y manía bipolar la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue similar a la de placebo (esquizofrenia:7,8% para quetiapina y 8,0% para placebo; manía bipolar 11,2% para quetiapina y 11,4% para placebo). Se observaron tasas más altas de síntomas extrapiramidales en pacientes tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo en los ensayos clínicos controlados con placebo, a corto plazo, en el TDM y depresión bipolar. En los ensayos controlados con placebo, a corto plazo, en depresión bipolar, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 8,9% para quetiapina en comparación con el 3,8% para placebo. En los ensayos clínicos a corto plazo, controlados con placebo en monoterapia, en el trastorno depresivo mayor, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 5,4% para quetiapina comprimidos de liberación prolongada, y del 3,2% para placebo. En un ensayo a corto plazo, controlado con placebo en monoterapia, en pacientes de edad avanzada con trastorno depresivo mayor, la incidencia global de síntomas ex - trapiramidales fue del 9,0% para quetiapina comprimidos de liberación prolongada, y del 2,3% para placebo. Tanto en depresión bipolar como en el TDM, la incidencia de los acontecimientos adversos individuales (por ejemplo, acatisia, trastorno ex - trapiramidal, temblor, discinesia, distonía, inquietud, contraccionesmusculares involuntarias, hiperactividad psicomotora y rigidez muscular) no superó el 4% en ningún grupo de tratamiento.
En los estudios a corto plazo, controlados con placebo, con dosis fijas (50 mg/día a 800 mg/día) (oscilando desde 3 a 8 semanas), el aumento medio de peso en los pacientes tratados con quetiapina osciló desde 0,8 kg para la dosis diaria de 50 mg hasta 1,4 kg para la dosis diaria de 600 mg (con un aumento inferior para la dosis diaria de 800 mg), en comparación con 0,2 kg en los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes tratados con quetiapina que aumentaron>7% del peso corporal osciló desde el 5,3% para la dosis diaria de 50 mg hasta el 15,5% para la dosis diaria de 400 mg (con un aumento inferior para las dosis diarias de 600 mg y 800 mg), en comparación con el 3,7% en los pacientes tratados con placebo.
Un estudio aleatorizado de 6 semanas, de litio y quetiapina comprimidos de liberación prolongada, frente a placebo y quetiapina comprimidos de liberación prolongada, en pacientes adultos con manía aguda, indicó que la combinación de quetiapina comprimidos de liberación prolongada, con litio, da lugar a más efectos adversos (63% frente a 48% en quetiapina comprimidos de liberación prolongada, en combinación con placebo). Los resultados de seguridad demostraron una mayor incidencia de notificación de síntomas ex trapiramidales en el 16,8% de los pacientes en el grupo de litio y de un 6,6% en el grupo de placebo, la mayoría de los cuales consistió en temblor, notificado en un 15,6% de los pacientes del grupo de litio y en un 4,9% en el grupo placebo. La incidencia de somnolencia fue superior en el grupo de quetiapina comprimidos de liberación prolongada, con litio (12,7%), comparado con el grupo de quetiapina comprimidos de liberación prolongada, con placebo (5,5%). Además, un porcentaje superior de pacientes tratados en el grupo de litio (8,0%) tuvieron un aumento de peso (>7%) al final del tratamiento comparado con los pacientes en el grupo placebo (4,7%).
Los ensayos a largo plazo de prevención de recaídas tuvieron un período abierto (oscilando desde 4 hasta 36 semanas) durante el cual los pacientes fueron tratados con quetiapina, seguido por un período de retirada aleatorizado durante el cual los pacientes fueron aleatorizados a quetiapina o placebo. En los pacientes que fueron aleatorizados a quetiapina, el aumento medio de peso durante el período abierto fue de 2,56 kg, y para la semana 48 del período aleatorizado, el aumento medio de peso fue de 3,22 kg, en comparación con los valores basales en el período abierto. En los pacientes que fueron aleatorizados a placebo, el aumento medio de peso durante el período abierto fue de 2,39 kg, y para la semana 48 del período aleatorizado, el aumento medio de peso fue de 0,89 kg, en comparación con los valores basales en el período abierto.
En estudios controlados con placebo en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, la incidencia de acontecimientos adversos cerebrovasculares por 100 pacientes-año no fue mayor en pacientes tratados con quetiapina que en pacientes tratados con placebo.
En todos los ensayos, a corto plazo, controlados con placebo en monoterapia, en pacientes con un recuento basal de neutrófilos>1,5 x 109/L, la incidencia de tener al menos un cambio en el recuento de neutrófilos a <1,5 x 109/L, fue de un 1,9% en pacientes tratados con quetiapina en comparación con un 1,5% en pacientes tratados con placebo. La incidencia de cambios a >0,5- <1,0 x 109/L fue la misma (0,2%) en pacientes tratados con quetiapina que en pacientes tratados con placebo. En todos los ensayos clínicos (controlados con placebo, abiertos, con comparador activo) en pacientes con un recuento basal de neutrófilos >1,5 x 109/L, la incidencia de tener al menos un cambio en el recuento de neutrófilos a <1,5 x 109/L fue de un 2,9% y a <0,5 x 109/L fue de un 0,21% en pacientes tratados con quetiapina.
El tratamiento con quetiapina se asoció a descensos, relacionados con la dosis, de los niveles de hormonas tiroideas. La incidencia de cambios en TSH fue del 3,2% para quetiapina frente al 2,7% para placebo. La incidencia de cambios recíprocos, potencialmente significativos desde el punto de vista clínico, de ambas T3 o T4 y TSH fue rara en estos ensayos, y los cambios observados en los niveles de hormonas tiroideas no se asociaron a hipotiroidismo clínicamente sintomático.
La reducción en T4 total y libre fue máxima en el plazo de las primeras seis semanas del tratamiento con quetiapina, sin que se produjera una reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En aproximadamente 2/3 de todos los casos, el cese del tratamiento con quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento.
• Cataratas/Opacidades del Cristalino
En un ensayo clínico para evaluar el potencial de la inducción de cataratas de quetiapina (200- 800 mg/día) frente a risperidona (2-8 mg) en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, el porcentaje de pacientes con aumento en el grado de opacidad del cristalino no fue superior en quetiapina (4%) en comparación con risperidona (10%) para pacientes con al menos 21 meses de exposición.

Población pediátrica
•Eficacia clínica
Se estudió la eficacia y seguridad de quetiapina en un estudio controlado con placebo de 3 semanas de duración para el tratamiento de la manía (n = 284 pacientes de los EE.UU., de entre 10-17 años de edad). Alrededor del 45% de la población de pacientes tenía un diagnóstico adicional de TDAH (Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad). Además, se llevó a cabo un estudio controlado con placebo de 6 semanas de duración para el tratamiento de la esquizofrenia (n = 222 pacientes, con edades entre 13-17 años). En ambos estudios, se excluyeron los pacientes con falta conocida de respuesta a quetiapina. El tratamiento se inició con 50 mg/día y en el día 2, se aumentó a 100 mg/día; posteriormente la dosis fue ajustada a una dosis objetivo (manía 400-600 mg/día; esquizofrenia 400-800 mg/día) con incrementos de 100 mg/día administrados dos o tres veces al día.
En el estudio de manía, la diferencia en el cambio medio de MC (mínimos cuadrados) desde los valores basales en la puntuación total de la YMRS (activo menos placebo) fue –5,21 para 400 mg/día de quetiapina y –6,56 para 600 mg/día de quetiapina. Las tasas de los que respondieron (mejoría en la YMRS ≥ 50%) fueron del 64% para 400 mg/día de quetiapina, del 58% para 600 mg/día y del 37% en el brazo de placebo.
En el estudio de esquizofrenia, la diferencia en el cambio medio de MC (mínimos cuadrados) desde los valores basales en la puntuación total de la PANSS (activo menos placebo) fue –8,16 para 400 mg/día de quetiapina y –9,29 para 800 mg/día de quetiapina. Ni la dosis baja (400 mg/día) ni el régimen de dosis alta (800 mg/día) de quetiapina fue superior a placebo con respecto al porcentaje de pacientes que consiguieron respuesta, definida como una reducción del ≥ 30% desde los valores basales en la puntuación total de la PANSS. Tanto en la manía como en la esquizofrenia, las dosis más altas tuvieron por resultado tasas de respuesta numéricamente más bajas.
En un tercer estudio controlado con placebo, en monoterapia a corto plazo, con quetiapina comprimidos de liberación prolongada en niños y adolescentes (10-17 años de edad) con depresión bipolar, la eficacia no fue demostrada.
No se dispone de datos sobre el mantenimiento del efecto o la prevención de la recurrencia en este grupo de edad.
•Seguridad clínica
En los ensayos pediátricos a corto plazo con quetiapina descritos arriba, las tasas de SEP en el brazo activo frente a placebo fueron del 12,9% frente al 5,3% en el ensayo de esquizofrenia, del 3,6% frente al 1,1% en el ensayo de manía bipolar, y del 1,1% frente al 0% en el ensayo de depresión bipolar. Las tasas de ganancia de peso>7% del peso corporal inicial en el brazo activo frente a placebo fueron del 17% frente al 2,5% en los ensayos de esquizofrenia y manía bipolar, y del 13,7% frente al 6,8% en el ensayo de depresión bipolar. Las tasas de acontecimientos relacionados con el suicidio en el brazo activo frente a placebo fueron del 1,4% frente al 1,3% en el ensayo de esquizofrenia, del 1,0% frente al 0% en el ensayo de manía bipolar, y del 1,1% frente al 0% en el ensayo de depresión bipolar. Durante una fase de seguimiento post-tratamiento extendida del ensayo de depresión bipolar, hubo dos acontecimientos relacionados con el suicidio en dos pacientes; uno de esos pacientes estaba tratado con quetiapina en el momento del acontecimiento.
•Seguridad a largo plazo
Una extensión de tratamiento abierto de 26 semanas de los ensayos en fase aguda (n = 380 pacientes), con quetiapina dosificado de forma flexible a 400-800 mg/día, proporcionó datos adicionales de seguridad. Se notificaron aumentos de la presión arterial en niños y adolescentes y aumento del apetito, síntomas extrapiramidales y elevaciones de la prolactina sérica se notificaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes que en pacientes adultos.
Respecto al aumento de peso, al ajustar teniendo en cuenta el crecimiento normal a largo plazo, se utilizó un aumento de al menos 0,5 desviaciones estándar a partir de los valores basales en el Índice de Masa Corporal (IMC) como medida de un cambio clínicamente significativo; el 18,3% de los pacientes que fueron tratados con quetiapina durante al menos 26 semanas cumplieron este criterio.

Propiedades farmacocinéticas
• Absorción
Quetiapina, administrada oralmente, es adecuadamente absorbida y se metaboliza extensamente. La biodisponibilidad de quetiapina no está significativamente afectada por la administración con alimentos. Las concentraciones molares máximas en estado de equilibrio del metabolito activo norquetiapina son el 35% de las observadas para quetiapina.
La farmacocinética de quetiapina y de norquetiapina es lineal en el rango posológico aprobado.
• Distribución
Quetiapina se une en un 83% aproximadamente a las proteínas plasmáticas.
• Biotransformación
Quetiapina se metaboliza ex tensamente en el hígado, representando el compuesto original menos del 5% del material relacionado con el medicamento sin alterar en orina o heces tras la administración de quetiapina radiomarcada. Las investigaciones in vitro establecieron que CYP3A4 es el enzima principal responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. Norquetiapina se forma y elimina principalmente a través de CYP3A4.
Aproximadamente el 73% de la radiactividad se excreta en orina y el 21% en heces.
Se detectó que quetiapina y varios de sus metabolitos (incluyendo norquetiapina) son inhibidores débiles de las actividades in vitro de los citocromos humanos P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4.
Se observa la inhibición in vitro de CYP sólo a concentraciones de aproximadamente 5 a 50 veces mayores que las observadas en un rango de dosis en humanos de 300 a 800mg/día. En base a estos resultados in vitro, no es probable que la co- administración de quetiapina con otros medicamentos dé como resultado una inhibición clínicamente significativa del metabolismo de otro medicamento mediado por el citocromo P450. A partir de los estudios en animales, parece que quetiapina puede inducir enzimas del citocromo P450. Sin embargo, en un estudio específico de interacción en pacientes psicóticos, no se observó aumento en la actividad del citocromo P450 tras la administración de quetiapina.
• Eliminación
Las vidas medias de eliminación de quetiapina y norquetiapina son de aproximadamente 7 y 12 horas, respectivamente. La fracción de dosis molar promedio de quetiapina libre y del metabolito plasmático humano activo norquetiapina se excreta en la orina en una cantidad <5%.

Poblaciones especiales
• Género
La cinética de quetiapina no difiere entre varones y mujeres.
• Pacientes de edad avanzada
El aclaramiento medio de quetiapina en los pacientes de edad avanzada es de aproximadamente un 30 a un 50% inferior que el observado en adultos de 18 a 65 años de edad.
• Insuficiencia renal
El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en aproximadamente un 25% en sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m2), pero los valores individuales de aclaramiento se encuentran dentro del rango para sujetos normales.
• Insuficiencia hepática
El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se reduce en aproximadamente un 25% en personas con insuficiencia hepática conocida (cirrosis alcohólica estable). Ya que quetiapina se metaboliza ex tensamente en el hígado, se esperan niveles plasmáticos elevados en la población con alteración hepática, pudiéndose requerir un ajuste posológico en estos pacientes.
•Población pediátrica
Se tomaron muestras para obtener datos farmacocinéticos en 9 niños de entre 10-12años de edad y en 12 adolescentes, que estaban en tratamiento estable con 400 mg de quetiapina dos veces al día. En estado estacionario, los niveles plasmáticos con la dosis normalizada del compuesto original, quetiapina, en niños y adolescentes (10-17 años de edad) fueron en general similares a los de los adultos, aunque la Cma x en los niños estuvo en el ex tremo superior del rango observado en los adultos. El AUC y la Cma x para el metabolito activo, norquetiapina, fueron más altos, aproximadamente el 62% y 49% en niños (10-12 años), respectivamente y el 28% y 14% en adolescentes (13-17 años), respectivamente, en comparación con los adultos.

Contraindicaciones
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como inhibidores de las proteasas del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona.

Advertencias y Precauciones
Dado que quetiapina tiene varias indicaciones, se debe considerar el per fil de seguridad con respecto al diagnóstico individual del paciente y a la dosis administrada.
•Población pediátrica
Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos con quetiapina han demostrado que además del conocido per fil de seguridad identificado en adultos, ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope) o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial). Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes.
Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.
En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar.
• Suicidio/pensamientos de suicidio o empeoramiento clínico
La depresión en el trastorno bipolar se asocia a un aumento del riesgo de pensamientos de suicidio, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Puesto que la mejoría podría no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe controlar estrechamente a los pacientes hasta que se produzca tal mejoría. Es común en la práctica clínica que el riesgo de suicidio pueda aumentar en las fases iniciales de la recuperación.
Además, los médicos deben considerar el posible riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio tras la suspensión brusca del tratamiento con quetiapina, debido a los conocidos factores de riesgo para la enfermedad en tratamiento.
Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe quetiapina pueden también estar asociadas con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas con los episodios depresivos mayores. Por tanto, las mismas precauciones que se toman cuando se trata a pacientes con episodios depresivos mayores se deben tomar cuando se trate a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas.
Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o los que presentan un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que se deben controlar cuidadosamente 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 los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.
El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.
En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente). Un estudio de población retrospectivo de quetiapina en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor, mostró un aumento del riesgo de autolesión y suicidio en pacientes de 24 a 64 años, sin antecedentes de autolesiones durante el uso de quetiapina con otros antidepresivos.
• Riesgo metabólico
Dado el riesgo observado de empeoramiento en su per fil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue obser vado en estudiosclínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar en el momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento. Un empeoramiento de estos parámetros se debe controlar de una forma clínicamente apropiada.
• Síntomas extrapiramidales
En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar. El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiosa y la necesidad de moverse a menudo acompañada por una incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un 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 la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.
•Somnolencia y mareo
El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación (ver sección 4.8.). En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad de leve a moderada. Los pacientes que experimenten somnolencia de intensidad fuer te podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la interrupción del tratamiento.
•Hipotensión ortostática
El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación.
Quetiapina se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a hipotensión. Se debe considerar una reducción de la dosis o un ajuste de dosis más gradual si se produce hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.
• Síndrome de apnea del sueño
Se ha comunicado síndrome de apnea del sueño en pacientes que utilizan quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma concomitante depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, como aquellos con sobrepeso/obesos o que son varones.
• Convulsiones
En ensayos clínicos controlados, no existió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o con placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones.
• Síndrome neuroléptico maligno
El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento con antipsicóticos, incluyendo quetiapina. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de creatina- fosfocinasa. En tal caso, se debe interrumpir el tratamiento con quetiapina y se debe proporcionar el tratamiento médico apropiado.
•Neutropenia grave y agranulocitosis
En los ensayos clínicos con quetiapina se ha notificado neutropenia grave (recuento de neutrófilos <0,5 x 109/L). La mayoría de los casos de neutropenia grave han tenido lugar en los dos primeros meses tras el comienzo del tratamiento con quetiapina. No hubo una relación evidente con la dosis. Durante la experiencia de post-comercialización algunos casos fueron mor tales. Los posibles factores de riesgo para la neutropenia incluyen un recuento bajo preexistente de glóbulos blancos (RGB) en la sangre y antecedentes de neutropenia inducida por medicamentos. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo preexistentes.
Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos <1,0 x 10^9/L. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen 1,5 x 10^9L).
Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) de predisposición obvios, y se debe controlar de manera clínicamente apropiada.
Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo, fiebre, debilidad, letargo, o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con quetiapina. Estos pacientes deben tener un RGB y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.
• Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)
Norquetiapina, un metabolito de quetiapina, tiene afinidad, de moderada a alta, a varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a RAs que reflejan efectos anticolinérgicos cuando se utiliza quetiapina a las dosis recomendadas, cuando se utiliza de forma concomitante con otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos y en casos de sobredosis.
Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos). Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con diagnóstico actual o con antecedentes de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular elevada o glaucoma de ángulo estrecho.
• El empleo concomitante de quetiapina con un inductor potente de enzimas hepáticos, tal como carbamazepina o fenitoína, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticos, el tratamiento con quetiapina se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticos. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).
• Peso
Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina y deben ser super visados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos.
• Hiperglucemia
Raramente se ha notificado hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada con cetoacidosis o coma, incluyendo algunos casos mortales. En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico, incluida la quetiapina, se deben observar los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus se debe controlar regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Se debe controlar regularmente el peso.
• Lípidos
Se han observado aumentos de triglicéridos, colesterol LDL y total, y disminución de colesterol HDL en ensayos clínicos con quetiapina. Se deben controlar los cambios de lípidos de una manera clínicamente apropiada.
• Prolongación del QT
En los ensayos clínicos y cuando se emplea de acuerdo a la información incluida en la Ficha Técnica, quetiapina no se asoció a un aumento persistente en los intervalos absolutos de QT. En la post-comercialización, se notificó prolongación del QT con quetiapina a dosis terapéuticas y en caso de sobredosis. Como con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina en pacientes con enfermedad cardiovascular o antecedentes familiares de prolongación del QT. También se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo QT o con neurolépticos de forma concomitante, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome congénito de QT largo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.
• Cardiomiopatía y miocarditis
Se ha notificado cardiomiopatía y miocarditis en ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización, aunque no se ha establecido una relación causal. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía o miocarditis.
Tras la interrupción brusca del tratamiento con quetiapina, se han descrito síntomas de retirada agudos tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad. Se aconseja una retirada gradual del tratamiento durante un período de al menos una a dos semanas.
• Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia Quetiapina no está aprobada para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.
Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes.
Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.
En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se ha notificado que los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muer te en comparación con placebo. En dos estudios con quetiapina controlados con placebo de 10 semanas de duración en la misma población de pacientes (n=710; edad media: 83 años; intervalo: 56-99 años) la incidencia de mor talidad en pacientes tratados con quetiapina fue del 5,5% frente al 3,2% en el grupo de placebo. Los pacientes de estos ensayos fallecieron debido a diferentes causas acordes con las expectativas para esta población.
Pacientes de edad avanzada con enfermedad de Parkinson (EP)/parkinsonismo Un estudio de población retrospectivo de quetiapina en el tratamiento de pacientes con TDM, mostró un aumento del riesgo de muer te durante el uso de quetiapina en pacientes de edad >65 años. Esta asociación no se presentó cuando los pacientes con EP se excluyeron del análisis. Se debe tener precaución si se prescribe quetiapina a pacientes de edad avanzada con EP.
• Disfagia
Se ha notificado disfagia con quetiapina. Se debe utilizar quetiapina con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.
• Estreñimiento y obstrucción intestinal
El estreñimiento representa un factor de riesgo de obstrucción intestinal. Ha habido notificaciones de estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye informes mor tales en pacientes que tienen un al to riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que reciben múltiples tratamientos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o pueden no presentar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.
• Tromboembolismo venoso (TEV)
Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina y llevar a cabo las medidas preventivas.
• Pancreatitis
Se ha notificado pancreatitis en ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización. Entre los informes posteriores a la comercialización, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos de ellos tenían factores que se saben están asociados con pancreatitis tales como aumento de triglicéridos, cálculos biliares, y consumo de alcohol.

Información Adicional
Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Uso Indebido y Abuso
Se han notificado casos de uso indebido y abuso. Se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Geriátricos y Pediátricos
Las mismas reacciones adversas descritas anteriormente para adultos se deben considerar para niños y adolescentes. La siguiente tabla resume las reacciones adversas que se producen con una mayor categoría de frecuencia en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) que en la población adulta o las reacciones adversas que no han sido identificadas en la población adulta.

Advertencias de Uso Durante el Embarazo y Lactancia
• Embarazo:
Primer trimestre
La moderada cantidad de datos publicados sobre embarazos de riesgo (por ejemplo, entre 300- 1000 resultados de embarazos), incluidas las notificaciones individuales y algunos estudios observacionales, no sugieren un aumento del riesgo de malformaciones debido al tratamiento.
Sin embargo, basándose en todos los datos actuales, no se puede ex traer una conclusión definitiva. Los estudios con animales han demostrado toxicidad reproductiva. Por tanto, quetiapina sólo se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales.
Tercer trimestre:
Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo quetiapina) durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras el par t. Ha habido notificaciones de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, o trastorno alimenticio. En consecuencia, los recién nacidos se deben monitorizar estrechamente.
• Lactancia:
En base a los datos muy limitados de los informes publicados sobre la excreción de quetiapina en la leche humana, la excreción de quetiapina a dosis terapéuticas parece ser inconsistente.
Debido a la falta de datos sólidos, se debe tomar una decisión para interrumpir la lactancia o para interrumpir el tratamiento con quetiapina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.
• Fertilidad
Los efectos de quetiapina en la fertilidad humana no se han evaluado. Se han observado efectos relacionados con elevación de los niveles de prolactina en ratas, aunque estos no son directamente relevantes para los humanos.

Operar Maquinaria y Conducir Vehículos
Quetiapina actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

Advertencias Necesarias para que Consulte al Medico, Cualquier Inquietud Adicional
Estudios han demostrado que los adultos mayores que padecen de demencia (un trastorno cerebral que afecta la capacidad de recordar, pensar claramente, comunicarse y realizar las actividades diarias y que puede ocasionar cambios en el ánimo y en la personalidad) que toman antipsicóticos (medicamentos para enfermedad mental) como la quetiapina han aumentado el riesgo de muerte durante el tratamiento.
Advertencia importante para las personas que tienen depresión:
Una pequeña cantidad de niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 24 años de edad) que tomaron medicamentos contra la depresión durante los estudios clínicos se volvieron suicidas (pensaban en lastimarse o suicidarse o planeaban hacerlo o intentaban hacerlo).

Información Necesaria Antes de Tomar el Producto
• Indique a su médico y farmacéutico si es alérgico a la quetiapina, a cualquier otro medicamento o a alguno de los ingredientes que contienen las tabletas o tabletas de liberación prolongada de quetiapina.
• Informe a su médico si usted o cualquiera de su familia sufre o sufrió diabetes o un intervalo prolongado de QT (un raro problema cardíaco que puede ocasionar un ritmo cardíaco irregular, desmayos o muerte repentina).

Interacciones
Teniendo en cuenta los efectos principales de quetiapina sobre el sistema nervioso central, quetiapina se debe utilizar con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central y alcohol.
Debe tenerse precaución al tratar pacientes que reciben otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).
El citocromo P450 (CYP) 3A4 es el enzima que es responsable principalmente del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. En base a esto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores de CYP3A4. Tampoco está recomendado consumir zumo de pomelo durante el tratamiento con quetiapina.
En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticos), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina.
Este incremento en el aclaramiento redujo, por término medio, la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en aproximadamente el 450%. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticos, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticos. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).
La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos imipramina (un conocido inhibidor de CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor de CYP 3A4 y de CYP 2D6).
La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 70%.
La farmacocinética de quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina.
La farmacocinética de litio no se alteró con la co-administración de quetiapina.
En un estudio aleatorizado de 6 semanas, de litio y quetiapina comprimidos de liberación prolongada frente a placebo y quetiapina comprimidos de liberación prolongada, en pacientes adultos con manía aguda, se ha observado una mayor incidencia de eventos extrapiramidales relacionados (en particular, temblor), somnolencia y aumento de peso en el grupo del litio comparado con placebo.
La farmacocinética de valproato de sodio y de quetiapina no se alteró de forma clínicamente relevante cuando se administraron simultáneamente. En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina, o ambos, se encontró una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo que recibió la combinación frente a los grupos en monoterapia.
No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos cardiovasculares frecuentemente utilizados.
Se debe tener precaución cuando se administre quetiapina de forma concomitante con medicamentos que se sabe causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.
Ha habido notificaciones de resultados falsos positivos en enzimoinmunoensayos para metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de los resultados cuestionables de la detección por inmuno ensayo mediante una técnica cromatográfica apropiada.

Reacciones Adversas
Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentemente notificadas con quetiapina (≥10%) son somnolencia, mareo, sequedad de boca, dolor de cabeza, síntomas de retirada (interrupción), elevación de los niveles de triglicéridos séricos, elevación del colesterol total (predominantemente de colesterol LDL), disminución del colesterol HDL, aumento de peso, disminución de la hemoglobina y síntomas ex trapiramidales.
Las incidencias de las RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina, se tabulan a continuación según el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS Grupo de Trabajo III; 1995).
RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina
Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100), raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Sistema de Clasificación de Órganos
• Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Muy frecuentes: Disminución de la hemoglobina[22]
Frecuentes: Leucopenia[1,28], disminución del recuento de neutrófilos, aumento de eosinófilos[27]
Poco frecuentes: Neutropenia[1] Trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas[13]
Raras: Agranulocitosis[26]
•Trastornos del sistema inmunológico
Poco frecuentes: Hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas en la piel)
Muy Raras: Reacción anafiláctica[5]
• Trastornos endócrinos
Frecuentes: Hiperprolactinemia[15], disminución de T4 total[24], aumento de TSH24
Poco frecuentes: Disminución de T3 libre[24], hipotiroidismo[21]
Muy Raras: Secreción inapropiada de la hormona antidiurética
• Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Muy frecuentes: Elevación de los niveles de triglicéridos séricos[10,30]. Elevación del colesterol total (predominantemente colesterol LDL)[11,30]. Disminución de colesterol HDL[17,30], aumento de peso[8,30]
Frecuentes: Aumento del apetito, aumento de glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos[6,30]
Poco frecuentes: Hiponatremia[19], diabetes Mellitus[1,5]. Exacerbación de la diabetes preexistente
Raras: Síndrome metabólico[29]
• Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: Sueños anormales y pesadillas, ideación suicida y comportamiento suicida[20]
Raras: Sonambulismo y reacciones relacionadas tales como hablar dormido y desorden alimenticio relacionado con el sueño
• Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: Mareo[4,16], somnolencia[2,16], cefalea, síntomas ex trapiramidales[1,21]
Frecuentes: Disartria.
Poco frecuentes: Convulsiónes[1], síndrome de piernas inquietas, discinesia tardía[1,5], síncope[4,16]
•Trastornos cardíacos
Frecuentes: Taquicardia[4], palpitaciones[23] Prolongación del QT1,[12,18]
Poco frecuentes: Bradicardia[32]
•Trastornos oculares
Frecuentes: Visión borrosa
•Trastornos vasculares
Frecuentes: Hipotensión ortostática[4,16]
Raras: Tromboembolismo venoso[1]
Frecuencia no conocida: Ictus[33]
• Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: Disnea[23]
Poco frecuentes: Rinitis
• Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: Sequedad de boca
Frecuentes: Estreñimiento, dispepsia, vómitos[25]
Poco frecuentes: Disfagia[7]
Raras: Pancreatitis[1], Obstrucción intestinal/Íleo
• Trastornos hepatobiliares
Frecuentes: Elevación de la alanina-aminotransferasa sérica (ALT)3, elevación de los niveles de gamma-GT3
Poco frecuentes: Elevación de la aspar tato-aminotransferasa sérica (AST)3
Raras: Ictericia[5], hepatitis
• Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy Raras: Angioedema, síndrome de Stevens-Johnson[5]
Frecuencia no conocida: Necrolisis Epidérmica Tóxica, Eritema Multiforme. Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
• Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Muy Raras: Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios
Frecuencia no conocida: Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos[31]
• Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Poco frecuentes: Disfunción sexual
Raras: Priapismo, galactorrea, hinchazón de las mamas, trastorno menstrual
• Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Muy frecuentes: Síntomas de retirada (interrupción)[1,9]
Frecuentes: Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, pirexia
Raras: Síndrome neuroléptico maligno[1], hipotermia
Exploraciones complementarias
Raras: Elevación de creatina-fosfoquinasa en sangre[14]

1. Ver advertencias y precauciones
2. Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y
generalmente se resuelve con la administración continuada de quetiapina.
3. En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde valores normales a >3 x ULN en cualquier momento) en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con quetiapina.
4. Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa1 adrenérgica, quetiapina puede inducir
frecuentemente hipotensión ortostática, asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis.
5. El cálculo de la frecuencia de estas RAMs se ha realizado solamente a partir de los datos de postcomercialización.
6. Glucosa en sangre en ayunas ≥ 126 mg/dL (≥ 7,0 mmol/L) o glucosa en sangre sin estar en ayunas ≥ 200 mg/dL (≥ 11,1 mmol/L) en al menos una ocasión.
7. Se observó un aumento de la tasa de disfagia con quetiapina en relación a placebo solamente en los ensayos clínicos en depresión bipolar.
8. Basado en un aumento >7% del peso corporal desde el valor inicial. Se produce predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.
9. Se han observado, más frecuentemente en ensayos clínicos en fase aguda, controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron los síntomas de interrupción, los siguientes síntomas de retirada: insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo, e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente después de una semana de interrupción.
10. Triglicéridos ≥ 200 mg/dL (≥ 2,258 mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 150 mg/dL (≥ 1,694 mmol/L) (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión.
11. Colesterol ≥ 240 mg/dL (≥ 6,2064 mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 200 mg/dL (≥ 5,172 mmol/L) (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión. Se ha obser vado muy frecuentemente un aumento del colesterol LDL de ≥ 30 mg/dL (≥ 0,769 mmol/L). El cambio medio en los pacientes que tuvieron este aumento fue de 41,7 mg/dL (≥ 1,07 mmol/L).
12. Ver el texto más abajo.
13. Plaquetas ≤ 100 x 109/L en al menos una ocasión.
14. Basado en los acontecimientos adversos de los ensayos clínicos las notificaciones de aumento de creatinafosfocinasa en sangre no se asociaron con el síndrome neuroléptico maligno.
15. Niveles de prolactina (pacientes >18 años de edad): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) en varones; >30 µg/L (>1304,34 pmol/L) en mujeres en cualquier momento.
16. Podría dar lugar a caídas.
17. Colesterol HDL: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) en varones; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) en mujeres en cualquier momento.
18. Incidencia de pacientes que presentan un cambio del QTc de < 450 mseg a ≥ 450 mseg con un aumento de ≥ 30 mseg. En los ensayos con quetiapina, controlados con placebo, el cambio medio y la incidencia de pacientes que presentan un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.
19. Cambio de ≥132 mmol/L a ≤132 mmol/L en al menos una ocasión.
20. Se han notificado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con quetiapina o poco después de la interrupción del tratamiento.
21. Ver propiedades farmacodinámicas
22. Se produjo una disminución de hemoglobina a ≤13 g/dL (8,07 mmol/L) en varones, a ≤12 g/dL (7,45 mmol/L) en mujeres, al menos en una ocasión, en el 11% de los pacientes con quetiapina en todos los ensayos incluidos los períodos de ex tensión abier tos. Para estos pacientes, la disminución máxima media de hemoglobina en cualquier momento fue de –1,50 g/dL.
23. Estas notificaciones se produjeron a menudo en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.
24. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como <0,8 x LLN (pmol/L) y el cambio en TSH es >5 mUI/L en cualquier momento.
25. Basado en el aumento de la tasa de vómitos en los pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad).
26. Basado en el cambio en los neutrófilos desde ≥ 1,5 x 109/L en el momento basal hasta <0,5 x 109/L en cualquier momento durante el tratamiento y basado en los pacientes con neutropenia grave (<0,5 x 109/L) e infección en todos los ensayos clínicos con quetiapina.
27. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los eosinófilos se definen como >1 x 109 células/L en cualquier momento.
28. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente impor tante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los glóbulos blancos se definen como ≤3 x 109 células/L en cualquier momento.
29. Basado en informes de acontecimientos adversos del síndrome metabólico de todos los ensayos clínicos con quetiapina.
30. 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
31. Ver sección fertilidad, embarazo y lactancia.
32. Podría ocurrir al inicio del tratamiento o próximo a este y estar asociada a hipotensión y/o síncope. La frecuencia está basada en informes de reacciones adversas de bradicardias y eventos relacionados observados en todos los ensayos con quetiapina.
33. Basado en un estudio epidemiológico retrospectivo no aleatorizado.
Con el uso de neurolépticos se han notificado casos de prolongación del QT, arritmia ventricular,
muerte súbita inexplicada, paro cardiaco y torsades de pointes, y se consideran efectos de clase.
Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés), incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), relacionada con el tratamiento con quetiapina.

Reacciones Adversas Asociadas al Tratamiento Con Quetiapina en Niños y Adolescentes que Ocurren en Una Frecuencia Más Alta que en Adultos, o No Identificadas en la Población Adulta.
Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente: Muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100 a <1/10), poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100), raras (>1/10.000 a <1/1.000) y muy raras (<1/10.000).
Sistema de Clasificación de Órganos
•Trastornos endocrinos
Muy Frecuentes: Elevaciones de prolactina[1]
•Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Muy Frecuentes: Aumento del apetito
•Trastornos del sistema nervioso
Muy Frecuentes: Síntomas ex trapiramidales[3,4]
Frecuentes: Síncope
•Trastornos vasculares
Muy Frecuentes: Aumentos de la tensión arterial[2]
•Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: Rinitis
•Trastornos gastrointestinales
Muy Frecuentes: Vómitos
•Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: Irritabilidad[3]

1. Niveles de prolactina (pacientes < 18 años de edad): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) en varones; >26 µg/L (>1130,428 pmol/L) en mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes tuvo un aumento hasta un nivel de prolactina >100 µg/L.
2. Basado en los cambios por encima de los umbrales clínicamente significativos (adaptado a par tir de los criterios de los "National Institutes of Health") o aumentos >20 mm Hg para la presión arterial sistólica o >10 mm Hg para la diastólica en cualquier momento en dos ensayos, controlados con placebo, en fase aguda (3-6 semanas) en niños y adolescentes.
3. Nota: La frecuencia es consistente con la observada en adultos, pero puede estar asociada a implicaciones clínicas diferentes en niños y adolescentes en comparación con adultos.
4. Ver sección de propiedades farmacodinámicas.

Sobredosis
• Síntomas
En general, los signos y síntomas notificados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del principio activo, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia, hipotensión y efectos anticolinérgicos. Una sobredosis puede dar lugar a una prolongación del QT, convulsiones, estado epiléptico, rabdomiolisis, depresión respiratoria, retención urinaria, confusión, delirio y/o agitación, coma y muerte. Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave preexistente podrían presentar un mayor riesgo de efectos de sobredosis.
• Manejo de la sobredosis
No existe un antídoto específico para quetiapina. En casos de signos graves, se debe considerar la posible implicación de varios medicamentos, recomendándose procedimientos de cuidados intensivos incluyendo el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea abierta que asegure la oxigenación y ventilación adecuadas y la monitorización y apoyo del sistema cardiovascular.
En base a los informes publicados, los pacientes con delirium y agitación y un claro síndrome anticolinérgico pueden ser tratados con fisostigmina, 1-2 mg (bajo monitorización ECG continua). Esto no está recomendado como tratamiento estándar, debido al potencial efecto negativo de la fisostigmina sobre la conductividad cardíaca. Se puede utilizar la fisostigmina si no hay aberraciones en el ECG. No use fisostigmina en caso de arritmias, cualquier grado de bloqueo cardíaco o ampliación del QRS.
Si bien no se ha investigado la prevención de la absorción en la sobredosis, el lavado gástrico puede estar indicado en intoxicaciones graves y si fuera posible realizarlo en una hora tras la ingestión. Se debe considerar la administración de carbón activado.
En casos de sobredosis de quetiapina, se debe tratar la hipotensión resistente con las medidas apropiadas, tales como fluidos intravenosos y/o agentes simpatomiméticos. Se debe evitar la epinefrina y dopamina, ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el marco de un bloqueo alfa inducido por quetiapina.
Se debe mantener una estrecha supervisión y monitorización médica hasta la recuperación del paciente.
Ante la eventualidad de una sobredosis o ingesta accidental, concurrir al hospital más cercano.

Dosis e Instrucciones de Uso
Existen regímenes de dosificación diferentes para cada indicación. Por tanto, se debe asegurar que los pacientes reciban una clara información sobre la dosificación adecuada para su enfermedad.
Quetiapina se puede administrar con o sin alimentos.
•Adultos
Para el tratamiento de la esquizofrenia
Para el tratamiento de la esquizofrenia, quetiapina, se debe administrar dos veces al día. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). A partir del cuarto día, la dosis se ajustará a la dosis efectiva habitual de 300 a 450 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de 150 a 750 mg/día.
• Para el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves en el trastorno bipolar
Para el tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar, quetiapina se debe administrar dos veces al día. La dosis diaria total para los cuatro primeros días de tratamiento es 100 mg (Día 1), 200 mg (Día 2), 300 mg (Día 3) y 400 mg (Día 4). Los ajustes posológicos posteriores hasta 800 mg/día en el Día 6 se deben realizar mediante incrementos no superiores a 200 mg/día.
La dosis se puede ajustar dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente dentro del rango de 200 a 800 mg/día. La dosis efectiva habitual está en el rango de 400 a 800 mg/día.
•Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar
Quetiapina se debe administrar una vez al día al acostarse. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4).
La dosis diaria recomendada es de 300 mg. En los ensayos clínicos, no se observó un beneficio adicional en el grupo de 600 mg en comparación con el grupo de 300 mg.
Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 600 mg. Las dosis superiores a 300 mg deben ser iniciadas por médicos con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar. En algunos pacientes, en caso de problemas de tolerancia, los ensayos clínicos han indicado que se puede considerar una reducción de la dosis hasta un mínimo de 200 mg.
• Para la prevención de la recurrencia en el trastorno bipolar
Para la prevención de la recurrencia de los episodios maníacos, mix tos o depresivos en el trastorno bipolar, los pacientes que han respondido a quetiapina en el tratamiento agudo de trastorno bipolar deben continuar el tratamiento con la misma dosis. Se puede ajustar la dosis dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, dentro del rango de 300 a 800 mg/día administrados dos veces al día. Es importante que para el tratamiento de mantenimiento se utilice la dosis efectiva más baja.
• Pacientes de edad avanzada
Como con otros antipsicóticos, quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La velocidad de ajuste de la dosis puede necesitar ser más lenta y la dosis terapéutica diaria menor que la empleada en pacientes más jóvenes, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30%-50% en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes.
No se ha evaluado la eficacia y seguridad en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el marco del trastorno bipolar.
•Población pediátrica
Quetiapina no se debe utilizar en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos que avalen su uso en este grupo de edad.
•Insuficiencia renal
No se requiere ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal.
•Insuficiencia hepática
Quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado; por tanto, quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática conocida, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. Los pacientes con insuficiencia hepática conocida deben iniciar el tratamiento con 25 mg/día.
La dosis se debe aumentar diariamente en incrementos de 25-50 mg/día hasta una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.

Presentaciones
Seroc® 25:
Caja x 1 blíster x 10 comprimidos recubiertos
Caja x 2 blísteres x 10 comprimidos recubiertos c/u
Caja x 3 blísteres x 10 comprimidos recubiertos c/u
Caja x 4 blísteres x 10 comprimidos recubiertos c/u
Caja x 5 blísteres x 10 comprimidos recubiertos c/u
Caja x 6 blísteres x 10 comprimidos recubiertos c/u
Caja x 10 blísteres x 10 comprimidos recubiertos c/u
Seroc® 100:
Caja x 1 blíster x 10 comprimidos recubiertos
Caja x 2 blísteres x 10 comprimidos recubiertos c/u
Caja x 3 blísteres x 10 comprimidos recubiertos c/u
Caja x 4 blísteres x 10 comprimidos recubiertos c/u
Caja x 5 blísteres x 10 comprimidos recubiertos c/u
Caja x 6 blísteres x 10 comprimidos recubiertos c/u
Caja x 10 blísteres x 10 comprimidos recubiertos c/u
Seroc® 200:
Caja x 1 blíster x 10 comprimidos recubiertos
Caja x 2 blísteres x 10 comprimidos recubiertos c/u
Caja x 3 blísteres x 10 comprimidos recubiertos c/u
Caja x 4 blísteres x 10 comprimidos recubiertos c/u
Caja x 5 blísteres x 10 comprimidos recubiertos c/u
Caja x 6 blísteres x 10 comprimidos recubiertos c/u
Caja x 10 blísteres x 10 comprimidos recubiertos c/u

Producto de uso delicado, administrese por prescripción y bajo vigilancia médica.
VENTA BAJO RECETA MÉDICA.
TODO MEDICAMENTO DEBE CONSERVARSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Elaborado por **LAFEDAR,** Valentín Torra N° 4880, Parque Industrial General Belgrano, Ciudad de Paraná, Argentina.
Importado y distribuido por: **Laboratorios Siegfried S.A.**, Av. República de El Salvador N 34-493 y Av. Portugal, Torre Gibraltar, Pb, Quito - Ecuador. Quito – Ecuador.

SIEGFRIED