Biatrix 25/100/200/300

Quetiapina
25/100/200/300 mg

Baliarda

Expendio bajo receta archivada
Industria Argentina
Comprimidos recubiertos
Comprimidos recubiertos ranurados

FORMULA
Biatrix 25
Cada comprimido recubierto contiene:
Quetiapina fumarato (equivalente a 25,00 mg de quetiapina) 28,78 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, ácido fumárico, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico pardo, óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo, c.s.p. 1 comprimido.
Biatrix 100
Cada comprimido recubierto ranurado contiene:
Quetiapina fumarato (equivalente a 100,00 mg de quetiapina) 115,13 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, ácido fumárico, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.
Biatrix 200
Cada comprimido recubierto ranurado contiene:
Quetiapina fumarato (equivalente a 200,00 mg de quetiapina) 230,27 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, ácido fumárico, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, c.s.p. 1 comprimido.
Biatrix 300
Cada comprimido recubierto ranurado contiene:
Quetiapina fumarato (equivalente a 300,00 mg de quetiapina) 345,40 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, ácido fumárico, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA
Antipsicótico (Código ATC: N05AH).

INDICACIONES
Esquizofrenia:
- Tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV), en adultos y adolescentes de 13 a 17 años.
Trastorno bipolar:
- Tratamiento agudo de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I (DSM IV), como monoterapia o terapia adyuvante con divalproato de sodio o litio, en adultos.
- Tratamiento agudo de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I (DSM IV), como monoterapia, en niños y adolescentes de 10 a 17 años.
- Tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados al trastorno bipolar I y II (DSM IV), como monoterapia, en adultos.
- Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I, como terapia adyuvante con divalproato de sodio o litio, en adultos.

Consideraciones especiales en el tratamiento de pacientes pediátricos con esquizofrenia o con trastorno bipolar I (DSM IV): en pacientes pediátricos con esquizofrenia los síntomas pueden ser muy variables, mientras que en pacientes pediátricos con trastorno bipolar I los síntomas pueden tener patrones de periodicidad variables. Por lo tanto, se recomienda iniciar un tratamiento farmacológico, solo luego de haber realizado una evaluación diagnóstica exhaustiva y haber considerado cuidadosamente los riesgos asociados a la misma. El tratamiento farmacológico debe formar parte de un programa que incluya intervenciones psicológicas, educativas y sociales.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES
ACCION FARMACOLOGICA
Mecanismo de acción: el mecanismo de acción de quetiapina en las indicaciones listadas, es desconocido. Sin embargo, su eficacia en dichas indicaciones puede estar mediada por una combinación del antagonismo de los receptores de dopamina (D_2) y serotonina tipo 2A ($5HT_{2A}$). El metabolito activo de quetiapina, N-desalquil quetiapina (norquetiapina), actúa de forma similar sobre los receptores D_2, pero presenta una mayor actividad sobre los receptores $5HT_{2A}$ que quetiapina.
FARMACODINAMIA
Quetiapina y norquetiapina interaccionan con una amplia variedad de receptores de neurotransmisión. Muestran afinidad por los receptores de dopamina (D_1 y D_2), serotonina ($5HT_{1A}$, $5HT_{2A}$), histamina H_1, receptores muscarínicos M_1 y adrenérgicos α_1 y α_2. No presentan una afinidad apreciable por los receptores de benzodiazepinas.
FARMACOCINETICA
Absorción: luego de la administración oral, quetiapina se absorbe rápidamente. La C_{max} se alcanza, en promedio, luego de 1,5 horas de la toma. La administración de quetiapina con los alimentos incrementa la C_{max} y el ABC aproximadamente un 25% y 15%, respectivamente.
Distribución: el volumen de distribución aparente es de 10 ± 4 litros/kg, indicando una amplia distribución en el organismo. La unión a proteínas plasmáticas es del 83% aproximadamente. *In vitro*, quetiapina no afectó la unión de warfarina o diazepam a la albúmina plasmática humana. A su vez, ni warfarina ni diazepam alteraron la unión de quetiapina.
La farmacocinética después de la administración de dosis múltiples de quetiapina es proporcional a la dosis, dentro del rango de dosis propuesto, y su acumulación es predecible en el régimen de dosis múltiple. La concentración en el estado estacionario se alcanza dentro de los 2 días posteriores al inicio del tratamiento.
Metabolismo: quetiapina sufre un extenso metabolismo hepático. Los principales metabolitos de quetiapina, farmacológicamente inactivos, son productos de la sulfoxidación y oxidación. Estudios *in vitro* usando microsomas hepáticos humanos, indicaron que CYP3A4 es la principal isoenzima involucrada en el metabolismo de quetiapina a su principal metabolito, el sulfóxido y en el metabolismo de su metabolito activo norquetiapina.
Eliminación: luego de la administración de una dosis oral única de ^{14}C-quetiapina, aproximadamente el 73% y el 20% de la radioactividad administrada se recuperó en orina y heces, respectivamente. Menos del 1% de la dosis administrada fue excretada sin cambios, indicando que la droga es altamente metabolizada. La vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 6 horas.
Poblaciones especiales:
Insuficiencia renal: el clearance oral promedio de quetiapina disminuyó aproximadamente un 25% en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina 10-30 ml/min/1,73 m^2) pero la concentración plasmática se mantuvo dentro del rango de concentraciones observado en voluntarios sanos.
Insuficiencia hepática: luego de la administración de quetiapina a un pequeño número de pacientes con insuficiencia hepática (n=8), su clearance disminuyó aproximadamente un 30%, en comparación con voluntarios sanos. En 2 de los 8 pacientes, el ABC y la C_{max} fueron 3 veces mayores, en comparación con voluntarios sanos.
Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): el clearance promedio de quetiapina fue un 40% inferior al observado en adultos jóvenes.
Pacientes pediátricos (10 a 17 años): en el estado de equilibrio, la farmacocinética de quetiapina en esta población, fue similar a la de los adultos. Sin embargo, cuando se ajusta la dosis en función del peso, el ABC y la C_{max} de quetiapina fueron 41% y 39% menores que en los adultos, respectivamente. Mientras que, la farmacocinética de norquetiapina, fue similar a la de los adultos.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION
Esquizofrenia:
- Tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV), en adultos:
La dosis inicial recomendada es de 50 mg/día, repartidos en dos tomas. La dosis podrá titularse, con incrementos de 25-50 mg dos o tres veces al día, hasta alcanzar la dosis efectiva de 300-400 mg/día al 4° día de tratamiento, administrada en dos o tres tomas diarias.
Ajustes posteriores de la dosis, si se indican, deben realizarse luego de 2 días de tratamiento, puesto que el estado estacionario se alcanza luego de aproximadamente 1-2 días en pacientes típicos. Cuando sea necesario ajustar la dosis, se recomiendan incrementos/reducciones de 25-50 mg, dos veces al día.
El rango de dosis recomendado es de 150-750 mg/día.
Dosis superiores a 750 mg/día no han sido evaluadas en estudios clínicos.
Duración del tratamiento: la eficacia de quetiapina en pacientes adultos con esquizofrenia, fue establecida en tres estudios de 6 semanas de duración. La eficacia de quetiapina a largo plazo, no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios clínicos.
- Tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV), en adolescentes de 13 a 17 años:
La dosis inicial recomendada es de 50 mg/día, repartidos en dos tomas. La dosis podrá incrementarse a 100 mg (en dos tomas diarias) al 2° día y posteriormente, a incrementos de 100 mg/día hasta alcanzar 400 mg (en dos tomas diarias) al 5° día.
El rango de dosis recomendado es de 400-800 mg/día.
Dosis superiores a 800 mg/día no han sido evaluadas en estudios clínicos.
En función de la respuesta y tolerabilidad del paciente, la dosis diaria puede administrarse en tres tomas diarias.
La eficacia de quetiapina en pacientes adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia, fue establecida en un estudio de 6 semanas de duración.
Trastorno bipolar:
- Tratamiento agudo de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I (DSM IV), como monoterapia o terapia adyuvante con divalproato de sodio o litio, en adultos:
La dosis inicial recomendada es de 100 mg/día, repartidos en dos tomas. La dosis podrá incrementarse a 200 mg/día (en dos tomas diarias) al 2º día y posteriormente, a incrementos de 100 mg/día hasta alcanzar 400 mg (en dos tomas diarias) al 4° día.
El rango de dosis recomendado es de 400-800 mg/día.
Dosis superiores a 800 mg/día no han sido evaluadas en estudios clínicos.
En función de la respuesta clínica, la dosis podrá titularse, con incrementos no superiores a 200 mg/día, hasta alcanzar la dosis máxima de 800 mg/día al 6° día de tratamiento.
La eficacia de quetiapina en pacientes con episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I, fue establecida en dos estudios de 12 semanas de duración en los cuales se utilizó quetiapina como monoterapia y en un estudio de 3 semanas de duración en el cual se evaluó quetiapina como tratamiento adyuvante con litio o divalproato de sodio.
- Tratamiento agudo de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I (DSM IV), como monoterapia, en niños y adolescentes de 10 a 17 años:
La dosis inicial recomendada es de 50 mg/día, repartidos en dos tomas. La dosis podrá incrementarse a 100 mg (en dos tomas diarias) al 2° día y posteriormente, a incrementos de 100 mg/día hasta alcanzar 400 mg (en dos tomas diarias) al 5° día.
El rango de dosis recomendado es de 400-600 mg/día.
Dosis superiores a 600 mg/día no han sido evaluadas en estudios clínicos.

En función de la respuesta y tolerabilidad del paciente, la dosis diaria puede administrarse en tres tomas diarias.
La eficacia de quetiapina en niños y adolescentes de 10 a 17 años con episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I, como monoterapia, fue establecida en un estudio de 3 semanas de duración.
- Tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados al trastorno bipolar I y II (DSM IV), como monoterapia, en adultos:
El producto debe administrase en una única toma antes de acostarse. La dosis inicial recomendada es de 50 mg/día, en una única toma antes de acostarse. La dosis podrá incrementarse a 100 mg al 2º día y posteriormente, a incrementos de 100 mg/día hasta alcanzar 300 mg al 4° día.
La dosis recomendada es de 300 mg/día.
Dosis superiores a 300 mg/día no han sido evaluadas en estudios clínicos.
La eficacia del tratamiento fue establecida en un estudio de 8 semanas de duración en pacientes con trastorno bipolar I o II.
- Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I, como terapia adyuvante con divalproato de sodio o litio, en adultos:
Generalmente en la etapa de mantenimiento, los pacientes que respondan adecuadamente al tratamiento agudo del trastorno bipolar con quetiapina, continúan con la misma dosis administrada. El rango de dosis recomendado es de 400-800 mg/día repartidos en dos tomas, como terapia adyuvante con divalproato de sodio o litio, dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad individual del paciente.
Dosis superiores a 800 mg no han sido evaluadas.
La eficacia de quetiapina, como terapia adyuvante con divalproato de sodio o litio para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar ha sido establecida en dos estudios, mientras que, como monoterapia, no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios clínicos.
Situaciones posológicas particulares:
Pacientes de edad avanzada, pacientes debilitados o con predisposición a reacciones hipotensivas: se requiere una vigilancia particular durante los períodos iniciales y de titulación de la posología. Se recomienda una velocidad de titulación más lenta y una dosis efectiva menor. En pacientes de edad avanzada se recomienda una dosis inicial de 50 mg/día, con incrementos de 50 mg/día, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad de cada paciente.
Insuficiencia hepática: se recomienda una dosis inicial de 25 mg/día. En función de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, la dosis puede incrementarse, de a 25-50 mg/día, hasta alcanzar la dosis efectiva.
Insuficiencia renal: no se requiere un ajuste de la dosis en estos pacientes.
Tratamiento con inhibidores de CYP3A4: puede ser necesario reducir 6 veces la dosis de quetiapina, cuando se la administre concomitantemente con un inhibidor potente de CYP3A4 (como ketoconazol, itraconazol, indinavir, ritonavir, nefazodona). La dosis debe ajustarse en función de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. En caso de discontinuar el inhibidor de CYP3A4, la dosis de quetiapina debe aumentarse al nivel original.
Tratamiento con inductores de CYP3A4: puede ser necesario aumentar 5 veces la dosis de quetiapina, luego de un tratamiento crónico (más de 7 -14 días) de quetiapina junto con un inductor potente de CYP3A4 (como fenitoína, carbamazepina, rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan). La dosis debe ajustarse en función de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. En caso de discontinuar el inductor de CYP3A4, la dosis de quetiapina debe reducirse al nivel original en un plazo de 7-14 días.
Reiniciación del tratamiento en pacientes previamente tratados con quetiapina: no hay datos específicos que determinen como reiniciar el tratamiento. En pacientes que discontinuaron el tratamiento por un período menor a una semana, es posible que no se requiera una titulación de la dosis y que sea posible reiniciar el tratamiento con la dosis de mantenimiento previamente administrada. En pacientes que discontinuaron el tratamiento por un período mayor a una semana, probablemente no se requiera una titulación de la dosis.
Cambio de otro antipsicótico a quetiapina: no se ha recolectado sistemáticamente información específica acerca del cambio de otro antipsicótico a quetiapina, o de la administración concomitante. Aunque la inmediata discontinuación del tratamiento puede ser aceptable para algunos pacientes, una discontinuación gradual puede ser más apropiada para otros. En todos los casos, el período de superposición en la administración de ambos antipsicóticos debe ser mínimo. Durante la transferencia desde un tratamiento antipsicótico de tipo depot, se recomienda sustituir la siguiente inyección del antipsicótico por quetiapina. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento existente para el síndrome extrapiramidal.
Modo de administración:
Los comprimidos pueden administrarse con o fuera de las comidas.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad conocida a quetiapina o a cualquiera de los componentes del producto. Reacciones anafilácticas.

ADVERTENCIAS
Incremento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia: un análisis de 17 estudios clínicos placebo controlados (duración promedio = 10 semanas) en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia reveló un aumento del riesgo de muerte de aproximadamente de 1,6 a 1,7 veces en el grupo tratado con drogas antipsicóticas atípicas, en comparación con el grupo que recibió placebo. Durante el curso de un estudio clínico controlado de 10 semanas de duración, la incidencia de muerte fue de alrededor de 4,5% en los pacientes que recibieron un tratamiento activo (vs. 2,6% del grupo placebo). Aunque las causas de muerte fueron variadas, en su mayoría estuvieron asociadas a eventos cardiovasculares (insuficiencia cardíaca y muerte súbita) e infecciones (neumonía). La administración de quetiapina no está aprobada para el tratamiento de los pacientes con psicosis relacionada a demencia.
Ideación y comportamiento suicida en adolescentes y adultos jóvenes: los pacientes con trastorno depresivo mayor, adultos y pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideación o comportamiento suicida (suicidabilidad) o cambios inusuales en el comportamiento, independientemente del uso de antidepresivos y, este riesgo, puede persistir hasta una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y otros trastornos psiquiátricos y, dichos trastornos son por sí mismos los mayores predictores de suicidio. El análisis de estudios controlados con placebo de corta duración con antidepresivos (ISRS y otros) mostró que dichas drogas aumentan el riesgo de pensamiento y comportamiento suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 18 a 24 años) con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. En cambio, en adultos mayores de 24 años no se observó un incremento de dicho riesgo y en pacientes mayores de 65 años se observó una reducción del mismo, en comparación con el grupo placebo.
La posibilidad de intento de suicidio es inherente a las enfermedades psicóticas, por lo tanto, en pacientes de alto riesgo, el tratamiento farmacológico debe acompañarse de una cuidadosa supervisión, en especial durante los primeros meses de tratamiento o al modificarse la dosis.
Los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía y manía, fueron reportados en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos para trastorno depresivo mayor y otras indicaciones psiquiátricas y no psiquiátricas. Aunque no se ha establecido una relación causal entre la aparición de dichos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, dichos síntomas pueden ser precursores de suicidabilidad emergente.
Se deberá discontinuar el cambio del régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en pacientes que experimenten depresión persistente o síntomas que puedan ser precursores de un empeoramiento de la depresión o la aparición de suicidabilidad, especialmente si estos síntomas son severos, de comienzo abrupto o no formaban parte de la sintomatología del paciente.
Los familiares y cuidadores de pacientes tratados con antidepresivos deben ser advertidos de la necesidad de monitorear diariamente al paciente en busca de la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento y demás síntomas mencionados anteriormente, así como de la aparición de tendencias suicidas, y de la necesidad de reportar tales síntomas de inmediato al médico.
La prescripción de quetiapina deberá realizarse en pequeñas cantidades de comprimidos compatible con el buen manejo del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.
Evaluación del paciente en busca de trastorno bipolar: un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial de un trastorno bipolar. En términos generales se considera (aunque no se ha establecido mediante estudios controlados) que el tratamiento de tal episodio con un antidepresivo como monoterapia puede aumentar la posibilidad de precipitación de un episodio maníaco/mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa tal conversión. Por este motivo, antes de iniciar un tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser examinados adecuadamente para determinar si están en situación de riesgo de un trastorno bipolar (historia clínica psiquiátrica detallada, que incluya antecedentes familiares de suicidio, bipolaridad y depresión).
Reacciones adversas cerebrovasculares, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia: en estudios clínicos placebo controlados de risperidona, aripiprazol y olanzapina, en pacientes de edad avanzada con demencia, se encontró un incremento con respecto al grupo placebo en la incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio), incluyendo casos fatales.
La administración de quetiapina no está aprobada para el tratamiento de los pacientes con psicosis relacionada a demencia.
Síndrome neuroléptico maligno (SNM): en asociación con el uso de antipsicóticos, incluyendo quetiapina, se ha reportado un complejo de síntomas potencialmente fatales conocido como síndrome neuroléptico maligno. Se han reportado raros casos de SNM en pacientes tratados con quetiapina. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica (presión sanguínea y pulso irregulares, taquicardia, diaforesis, disritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir elevación de la creatinfosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis) y falla renal aguda.
El tratamiento de SNM incluye: 1) discontinuación inmediata de los antipsicóticos y de otras drogas no esenciales para el tratamiento; 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico; 3) tratamiento de cualquier otro problema médico serio concomitante para el que se cuente con tratamiento específico.
Si el paciente requiere tratamiento antipsicótico luego de haberse recuperado de este síndrome, es necesario realizar una evaluación estricta de la conveniencia de la reintroducción del tratamiento, la que se efectuará bajo control médico riguroso, debido a que se han reportado recurrencias de SNM.
Cambios metabólicos: el tratamiento con antipsicóticos atípicos se ha asociado con cambios metabólicos que incluyen: hiperglucemia y diabetes mellitus, dislipidemia, aumento de peso corporal.
Hiperglucemia y diabetes mellitus:
Adultos: en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina, se ha reportado hiperglucemia y, en algunos casos, cetoacidosis, coma hiperosmolar y muerte. Estudios epidemiológicos sugieren un incremento de la incidencia de hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. En consecuencia, pacientes con diabetes mellitus tratados con antipsicóticos deben ser regularmente monitoreados en busca de fallas en el control de la glucemia. En pacientes que presentan factores de riesgo de diabetes mellitus (como obesidad, ante-

cedentes familiares) se deberá controlar la glucemia en ayunas antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Todos los pacientes deberán ser monitoreados en busca de síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). Ante la aparición de dichos síntomas deberá controlarse la glucemia en ayunas.

En algunos casos, la hiperglucemia se resuelve con la discontinuación del tratamiento; sin embargo, algunos pacientes pueden requerir además un tratamiento hipoglucemiante.

Niños y adolescentes: en un estudio clínico controlado con placebo, de 6 semanas de duración en pacientes adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia, se reportó una variación promedio en los niveles de glucemia en ayunas de -0,75 mg/dl para el grupo tratado solo con quetiapina (vs. -1,70 mg/dl del grupo placebo). No se han observado pacientes con niveles de glucosa en sangre ≥ 126 mg/dl.

En un estudio clínico controlado con placebo, de 3 semanas de duración en niños y adolescentes de 10 a 17 años con manía bipolar, se reportó una variación promedio de los niveles de glucemia en ayunas de 3,62 mg/dl para el grupo tratado con quetiapina (vs. -1,17 mg/dl del grupo placebo).

No se han observado pacientes con niveles de glucosa en sangre ≥ 126 mg/dl.

Dislipidemia:

Adultos: en estudios clínicos controlados con placebo en pacientes adultos con esquizofrenia tratados con quetiapina, se reportaron incrementos en los niveles de triglicéridos (≥ 200 mg/dl) en el 22% de los pacientes (vs. 16% del grupo placebo); incrementos en los niveles de colesterol total (≥ 240 mg/dl) en el 18% de los pacientes (vs. 7% del grupo placebo). En pacientes adultos con depresión bipolar tratados con quetiapina, se reportaron incrementos en los niveles de triglicéridos en el 14% de los pacientes (vs. 9% del grupo placebo) e incrementos en los niveles de colesterol total en el 9% de los pacientes (vs. 6% del grupo placebo).

Niños y adolescentes: en estudios clínicos controlados con placebo en adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia tratados con quetiapina, se reportaron incrementos en los niveles de triglicéridos (≥ 150 mg/dl) en el 17% de los pacientes (vs. 8% del grupo placebo) y un aumento en los niveles de colesterol total (≥ 200 mg/dl) en el 12% de los pacientes (vs. 2% del grupo placebo). En niños y adolescentes de 10 a 17 años con manía bipolar, se reportaron aumentos de los niveles de triglicéridos (≥ 150 mg/dl) en el 22% de los pacientes (vs. 13% del grupo placebo), un aumento de los niveles de colesterol total (≥ 200 mg/dl) en el 10% de los pacientes (vs. 3% del grupo placebo), aumento de los niveles de LDL-colesterol (≥ 130 mg/dl) en el 8% de los pacientes (vs. 5% del grupo placebo) y disminución de los niveles de HDL-colesterol (≤ 40 mg/dl) en el 10% de los pacientes (vs. 7% del grupo placebo).

Aumento de peso:

Adultos: en estudios clínicos controlados con placebo en pacientes adultos con esquizofrenia tratados con quetiapina, se reportó un incremento del peso corporal ≥ 7% en el 23% de los pacientes (vs. 6% del grupo placebo). Asimismo, se observó una incidencia menor de dicho secundarismo entre los pacientes con manía bipolar, o depresión bipolar tratados con quetiapina, con respecto a placebo.

Niños y adolescentes: en estudios clínicos controlados con placebo en adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia tratados con quetiapina, se reportó un incremento del peso corporal ≥ 7% en el 21% de los pacientes (vs. 7% del grupo placebo). En estudios clínicos controlados con placebo en niños y adolescentes de 10 a 17 años con manía bipolar tratados con quetiapina, se reportó un incremento del peso corporal ≥ 7% en el 12% de los pacientes (vs. 0% del grupo placebo).

En niños y adolescentes tratados con quetiapina para cualquier indicación, se debe realizar el control del peso corporal, vs. el peso esperado para un crecimiento normal.

Disquinesia tardía: pacientes tratados con drogas antipsicóticas pueden desarrollar un síndrome de movimientos disquinéticos involuntarios, potencialmente irreversibles. Aunque la prevalencia del síndrome parece mayor en pacientes de edad avanzada, especialmente en mujeres, es imposible predecir, en el inicio del tratamiento antipsicótico, en que pacientes es más probable este síndrome.

El riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que ésta se convierta en irreversible se incrementa con la duración del tratamiento y el aumento de la dosis total acumulada de la droga antipsicótica. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque más raramente, luego de períodos de tratamiento relativamente cortos, con dosis bajas o luego de la interrupción del tratamiento.

La disquinesia tardía, puede remitir parcial o totalmente, con la discontinuación del antipsicótico. Los antipsicóticos por sí mismos, pueden suprimir o atenuar los signos y síntomas de este síndrome y, por lo tanto, enmascarar el proceso subyacente. El efecto que tiene la supresión sintomática sobre el curso del síndrome a largo plazo es desconocido.

Quetiapina debe prescribirse de manera tal de minimizar el riesgo de aparición de disquinesia tardía.

El tratamiento crónico con antipsicóticos debe reservarse para los pacientes con evolución crónica y respuesta positiva a estos medicamentos y para los cuales no exista un tratamiento alternativo con eficacia similar y menor riesgo.

En pacientes que requieran tratamiento crónico con quetiapina, se debe buscar la menor dosis y la duración más corta de tratamiento que produzca una respuesta clínicamente satisfactoria. La necesidad de continuar el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente.

Si aparecen signos o síntomas de disquinesia tardía en pacientes tratados con quetiapina, se debe considerar la discontinuación del tratamiento; sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario continuarlo a pesar de la presencia del síndrome.

PRECAUCIONES

Hipotensión ortostática: quetiapina puede inducir una hipotensión ortostática asociada con mareo, taquicardia, y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período de titulación de la dosis, probablemente debido a sus propiedades antagonistas α1-adrenérgicas. En estudios clínicos, se ha reportado síncope en el 1% (vs. 0,2% del grupo placebo) de los pacientes tratados con quetiapina.

Quetiapina debe ser administrada con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o isquemia, falla cardíaca o anormalidades en la conducción), enfermedades cerebrovasculares, y condiciones que puedan predisponer a una hipotensión (como deshidratación, hipovolemia y tratamientos con antihipertensivos).

En caso de hipotensión durante la fase de titulación, se recomienda retornar a la dosis previamente administrada.

Caídas: el tratamiento con drogas antipsicóticas atípicas, incluyendo quetiapina, puede causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial que pueden provocar caídas y, consecuentemente, fracturas y otros traumatismos. En caso de pacientes con otras enfermedades, condiciones o tratamientos concomitantes que puedan exacerbar estos efectos, se debe evaluar el riesgo de padecer caídas al iniciar el tratamiento con antipsicóticos y, periódicamente, en pacientes con terapia a largo plazo.

Aumento de la presión arterial (en niños y adolescentes): en estudios controlados con placebo en niños y adolescentes con esquizofrenia (13 a 17 años; 6 semanas de duración) o con manía bipolar (10 a 17 años; 3 semanas de duración) tratados con quetiapina, se reportaron variaciones en la presión sistólica sanguínea (≥ 20 mmHg) en el 15,2% de los pacientes (vs. 5,5% del grupo placebo) y variaciones en la presión diastólica sanguínea (≥ 10 mmHg) en el 40,6% de los pacientes (vs. 24,5% del grupo placebo). Se recomienda realizar un control de la presión sanguínea al inicio y periódicamente durante el tratamiento con quetiapina.

Cardiomiopatía y miocarditis: en estudios clínicos de postcomercialización, se han notificado casos de cardiomiopatía y miocarditis. Por lo tanto, en pacientes con sospecha de cardiomiopatía o miocarditis, se debe considerar la suspensión del tratamiento con quetiapina.

Reacciones adversas cutáneas graves: durante el tratamiento con quetiapina, se han notificado muy raramente, reacciones adversas cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, eritema multiforme y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pudiendo ser peligrosas para la vida o ser mortales. Estas reacciones se presentan comúnmente con uno o más de los siguientes síntomas: erupción cutánea extensa que puede ser prurítica o asociada con pústulas, dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia o neutrofilia. La mayoría de estas reacciones pueden producirse dentro de las 4 semanas de iniciado el tratamiento con quetiapina; mientras que DRESS puede producirse dentro de las 6 semanas de iniciado el mismo. Si aparecen síntomas o signos sugerentes de estas reacciones cutáneas graves, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con quetiapina y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis: en asociación con el uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina, se ha reportado leucopenia/neutropenia y agranulocitosis (incluyendo casos fatales), aún en pacientes sin factores de riesgo preexistentes. En pacientes que presenten infección (en especial en aquellos sin factores de riesgo preexistentes) o en aquellos que presenten fiebre sin causa, se debe considerar la posibilidad de una neutropenia.

Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen un bajo recuento leucocitario preexistente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. En estos pacientes se recomienda monitorear frecuentemente el recuento leucocitario durante los primeros meses de tratamiento con quetiapina y la discontinuación del mismo ante los primeros signos de una disminución del recuento leucocitario sin otra causa aparente.

En pacientes con neutropenia se recomienda el monitoreo en busca de fiebre o signos de infección y el tratamiento inmediato ante la aparición de dichos signos o síntomas. Se recomienda discontinuar el tratamiento en pacientes con neutropenia severa (recuento de neutrófilos absoluto < 1000/mm^3) y monitorear el recuento leucocitario hasta su recuperación.

Cataratas: en estudios de administración crónica de quetiapina en perros, se observó desarrollo de cataratas. También se han observado alteraciones del cristalino en pacientes adultos, niños y adolescentes bajo tratamiento prolongado, pero no se ha establecido una relación causal con el uso de quetiapina. Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de alteraciones del cristalino. Por lo tanto, se recomienda un examen del cristalino con métodos adecuados, para detectar la formación de cataratas (como examen con lámpara con hendidura u otros métodos con sensibilidad adecuada) al comienzo del tratamiento y cada 6 meses en caso de tratamiento prolongado.

Prolongación del intervalo QT: en estudios clínicos, el incremento persistente en el intervalo QT no se asoció con el tratamiento con quetiapina. Sin embargo, en la experiencia de postcomercialización, se han reportado casos de prolongación del intervalo QT en pacientes con sobredosis de quetiapina, en pacientes con enfermedades concomitantes y en pacientes que estaban bajo tratamiento con medicamentos que causan desequilibrio electrolítico o aumentos en el intervalo QT.

Por lo tanto, se debe evitar la administración de quetiapina en circunstancias que puedan aumentar el riesgo de aparición de torsión de puntas y/o muerte súbita, como: 1) antecedentes de arritmias cardíacas (como bradicardia); 2) hipopotasemia o hipomagnesemia; 3) la administración conjunta de quetiapina con otros fármacos que prolongan el intervalo QTc, incluyendo: antiarrítmicos Clase IA (como quinidina, procainamida) o Clase III (como amiodarona, sotalol); antipsicóticos (como ziprasidona, clorpromazina, tioridazina), antibióticos (como gatifloxacina, moxifloxacina); pentamidina; acetato de levometadilo; metadona y 4) la presencia de prolongación congénita del intervalo QT.

Se recomienda precaución durante el empleo de quetiapina en pacientes con un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT (como enfermedades cardiovasculares, antecedente familiar de

prolongación del intervalo QT, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, pacientes de edad avanzada).
Convulsiones: en estudios clínicos, se observaron convulsiones en el 0,5% de los pacientes tratados con quetiapina (vs. 0,2% del grupo placebo).
Quetiapina debe ser usada con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que disminuyan el umbral de convulsión (como enfermedad de Alzheimer). Estas condiciones pueden ser más comunes en pacientes mayores de 65 años.
Hipotiroidismo:
Adultos: en estudios clínicos, se reportó un descenso de aproximadamente un 20% de los niveles de tiroxina (T4) libre y total durante la administración de la dosis máxima terapéutica. Dicha reducción fue dosis-dependiente, alcanzó su nivel máximo durante las primeras 6 semanas del tratamiento manteniéndose sin cambios durante el tratamiento a largo plazo. En casi la totalidad de los casos, la discontinuación del tratamiento con quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre los niveles de T4 total y T4 libre, independientemente de la duración del tratamiento.
Se desconoce el mecanismo por el cual quetiapina afecta el eje tiroideo. Por lo tanto, se recomienda realizar un seguimiento de los valores de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y T4 al inicio del tratamiento y luego periódicamente durante el mismo.
En estudios clínicos, en pacientes con manía tratados con quetiapina en combinación con litio o con divalproato, el 12% de los pacientes presentaron incrementos en los niveles de TSH (vs. 7% del grupo placebo) y de estos pacientes el 0,02% presentaba simultáneamente una disminución en los niveles de T4 libre (< 0,8 pmol/litro).
Mientras que en pacientes tratados solo con quetiapina, el 0,7% presentó incrementos en los niveles de TSH, teniendo alguno de ellos que reemplazar la terapia tiroidea.
Niños y adolescentes: en estudios clínicos controlados con placebo en niños y adolescentes con esquizofrenia (13 a 17 años; 6 semanas de duración) o con manía bipolar (10 a 17 años; 3 semanas de duración) tratados con quetiapina, se reportaron incrementos en los niveles de TSH en el 2,9% de los pacientes (vs. 0,7% del grupo placebo) y una disminución de tiroxina total en el 2,8% de los pacientes (vs. 0% del grupo placebo). De los pacientes tratados con quetiapina que experimentaron variaciones en los niveles de TSH, un paciente experimentó simultáneamente disminución en los niveles de T4 libre al final del tratamiento.
Hiperprolactinemia:
Adultos: en estudios clínicos, se reportaron cambios clínicamente significativos en los niveles de prolactina en el 3,6% de los pacientes tratados con quetiapina (vs. 2,6% del grupo placebo).
Niños y adolescentes: en estudios clínicos controlados con placebo en niños y adolescentes con esquizofrenia (13 a 17 años; 6 semanas de duración) o con manía bipolar (10 a 17 años; 3 semanas de duración) tratados con quetiapina, se reportaron cambios en los niveles de prolactina (> 20 µg/litro en hombres y > 26 µg/litro en mujeres) en el 13,4% de los hombres (vs. 4,0% del grupo placebo) y en el 8,7% de las mujeres (vs. 0% del grupo placebo).

Al igual que otros antagonistas de los receptores D2, quetiapina incrementa los niveles de prolactina en algunos pacientes y dicha elevación puede persistir durante la administración crónica. La hiperprolactinemia, independientemente de la etiología, puede suprimir a la hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH) hipotalámica, resultando en una reducción de la secreción de gonadotrofina hipofisaria, lo cual inhibe la función reproductiva al afectar la esteroidogénesis gonadal en pacientes de ambos sexos.
En pacientes tratados con compuestos que eleven la prolactina se reportó galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia. Una hiperprolactinemia de larga data asociada a hipogonadismo puede conducir a una disminución de la densidad ósea en individuos de ambos sexos.
Estudios *in vitro* en cultivos de tejidos indican que aproximadamente $^{1}/_{3}$ de los cánceres de mama son prolactina-dependientes, un factor de potencial importancia si se considera la prescripción de estas drogas en pacientes con cáncer de mama previamente detectado. Como es común con compuestos que incrementan la liberación de prolactina, en estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas con quetiapina se ha observado neoplasia de glándula mamaria y de células de los islotes pancreáticos (adenocarcinomas mamarios, adenomas pancreáticos y pituitarios). No se ha demostrado la asociación entre la administración crónica de esta clase de drogas y la tumorigénesis en humanos, pero la evidencia disponible es demasiado limitada para arribar a una conclusión.
Efectos sobre la capacidad cognitiva o motora: se ha reportado somnolencia en asociación con el uso de quetiapina, especialmente durante el 3° - 5° día de la fase inicial de titulación. Dado que quetiapina tiene el potencial de disminuir la capacidad psicomotora, los pacientes deberán abstenerse de operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles, hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco. La somnolencia puede provocar caídas.
Regulación de la temperatura corporal: se ha atribuido a agentes antipsicóticos la aparición de trastornos en la capacidad para disminuir la temperatura corporal. Se recomienda precaución cuando se prescribe quetiapina a pacientes expuestos a situaciones que favorezcan el aumento de la temperatura corporal (como gimnasia extenuante, exposición a altas temperaturas, tratamiento con anticolinérgicos, deshidratación).
Disfagia: se ha reportado dismotilidad esofágica y aspiración en asociación con el uso de antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia de Alzheimer avanzada. Quetiapina y otras drogas antipsicóticas deben ser usadas cuidadosamente ante el riesgo de neumonía por aspiración.
Efectos anticolinérgicos (antimuscarínicos): debido a que norquetiapina tiene afinidad, de moderada a alta, por varios subtipos de receptores muscarínicos, pueden presentarse reacciones adversas que reflejan efectos anticolinérgicos cuando se utiliza quetiapina concomitantemente con otros medicamentos anticolinérgicos y en casos de sobredosis.
La reacción adversa más frecuentemente reportada en pacientes tratados con quetiapina fue constipación, siendo un factor de riesgo para una obstrucción intestinal. Se han reportado casos de obstrucción intestinal (incluyendo casos fatales), en pacientes tratados con quetiapina en combinación con otros medicamentos que disminuyen la motilidad intestinal.
Se recomienda tener precaución durante el uso de quetiapina en pacientes con diagnóstico actual o antecedentes de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, estreñimiento o aumento de la presión intraocular.
Abuso y dependencia: quetiapina no ha sido estudiada sistemáticamente en humanos en cuanto a su potencial de abuso, dependencia física y tolerancia. Los estudios clínicos no evidencian tendencia alguna a comportamientos abusivos. No obstante, la experiencia es demasiado limitada para hacer predicciones. En consecuencia, se deberá evaluar la historia de abuso de drogas de los pacientes, debiendo los mismos ser observados cuidadosamente en busca de signos de abuso, mal uso o tolerancia de quetiapina.
Abstinencia (síndrome de discontinuación): luego de la discontinuación abrupta de antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina, se reportaron raros casos de síntomas de abstinencia aguda tales como náuseas, vómitos e insomnio. En consecuencia, se recomienda la discontinuación gradual del producto.
Poblaciones especiales:
Pacientes pediátricos: no se ha establecido la eficacia ni la seguridad en niños menores de 13 años con esquizofrenia. Tampoco se ha establecido la seguridad ni la eficacia en niños menores de 10 años con manía bipolar.
Pacientes de edad avanzada: estudios clínicos con quetiapina no manifestaron diferencias significativas en cuanto a la tolerabilidad entre el grupo de pacientes mayores de 65 años y el grupo de adultos jóvenes. No obstante, la presencia de factores que puedan disminuir el clearance, incrementar la respuesta farmacodinámica a quetiapina, modificar la tolerabilidad u ocasionar hipotensión ortostática, deben llevar a considerar una dosis inicial menor, una titulación de la dosis más lenta y un cuidadoso monitoreo durante la fase inicial del tratamiento en este grupo etario.
Embarazo: neonatos expuestos a antipsicóticos, incluyendo quetiapina, durante el tercer trimestre de embarazo están en riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o abstinencia después del parto (como agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, distrés respiratorio y trastorno en la alimentación). La gravedad de estas complicaciones fue variada; en algunos casos los síntomas fueron autolimitados, mientras que en otros los neonatos necesitaron internación en terapia intensiva y hospitalización prolongada.
La experimentación en ratas y conejos con dosis de hasta 2,4 veces la dosis máxima recomendada en humanos, no ha demostrado efectos teratogénicos. Sin embargo, se observó una disminución del peso corporal fetal, un retraso en las osificaciones y un incremento en la incidencia de anomalías leves del tejido blando. En un estudio preliminar de reproducción peri-postnatal se observó un incremento en la muerte fetal y de las crías y una disminución del peso promedio de las crías con dosis de hasta 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos.
No habiendo estudios adecuados y bien controlados del uso de quetiapina en embarazadas, el producto debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios para la madre superan los riesgos para el feto.
Lactancia: quetiapina se excreta en la leche materna humana. En consecuencia, se desaconseja su empleo en madres que amamantan. Si el médico considera necesario el uso de la droga, se recomienda suspender la lactancia.
Interacciones medicamentosas:
Efecto de otras drogas sobre quetiapina:
Drogas que actúan sobre el SNC / Alcohol: el uso concomitante debe realizarse con precaución, dado que quetiapina puede potenciar los efectos cognitivos y motores del alcohol.
Drogas inhibidoras de CYP3A4: la coadministración de ketoconazol (200 mg, una vez al día, durante 4 días), un potente inhibidor de CYP3A4, redujo el clearance oral de quetiapina un 84%, resultando en un incremento de 6,2 veces del ABC de quetiapina.
Se recomienda tener precaución durante la administración concomitante de quetiapina y otros inhibidores de CYP3A4 (como itraconazol, indinavir, ritonavir, nefazodona).
Drogas inductoras de CYP3A4: durante la administración concomitante de quetiapina (250 mg, tres veces al día) y fenitoína (100 mg, tres veces al día) se observó un incremento de cinco veces en el clearance oral promedio de quetiapina. En consecuencia, pacientes tratados con quetiapina y fenitoína u otros inductores enzimáticos (como carbamazepina, rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan) pueden requerir un incremento de la dosis de quetiapina, necesaria para mantener el control de los síntomas de esquizofrenia. Se recomienda tener precaución durante el reemplazo de un inductor enzimático por otra droga no inductora (como valproato de sodio).
Efecto de quetiapina sobre otras drogas:
Agentes antihipertensivos: debido al potencial de inducir una hipotensión, quetiapina puede aumentar los efectos hipotensores de fármacos antihipertensivos.
Levodopa / agonistas dopaminérgicos: quetiapina puede antagonizar los efectos de levodopa y de los agonistas dopaminérgicos (como pramipexol, bromocriptina, cabergolina).
Estudios de interacción droga-droga:
Estudios in vitro del efecto de otros fármacos sobre la farmacocinética de quetiapina:
Divalproato: la administración concomitante de quetiapina (150 mg, dos veces al día) y divalproato (500 mg, dos veces al día) incrementó un 17% la C_{max} promedio de quetiapina en el estado estacionario. Asimismo, se observó una reducción del 10-12% en la C_{max} promedio y en el ABC de ácido valproico total y libre en el estado estacionario. No se observó efecto sobre la absorción o el clearance oral promedio de quetiapina.
Tioridazina: el tratamiento concomitante de tioridazina (200 mg, dos veces al día) y quetiapina (300 mg, dos veces al día) produjo un incremento del 65% del clearance de quetiapina.

Cimetidina: la administración concomitante de dosis múltiples de cimetidina (400 mg, tres veces al día, durante 4 días) y quetiapina (150 mg, tres veces al día) resultó en una disminución del 20% en el clearance oral promedio de quetiapina.
Fluoxetina, imipramina, haloperidol y risperidona: la coadministración de dichas drogas con quetiapina no alteró la farmacocinética en el estado estacionario de quetiapina.
Lorazepam: durante la administración concomitante de lorazepam (2 mg, en dosis única) y quetiapina (250 mg, tres veces al día), se observó una reducción del 20% en el clearance oral promedio de lorazepam.
Litio: la administración concomitante de quetiapina (250 mg, tres veces al día) con litio no tuvo efecto sobre los parámetros farmacocinéticos de litio en el estado estacionario.
Antipirina: la administración concomitante de quetiapina (250 mg, tres veces al día) con antipirina (1 g, en dosis única) no tuvo efectos sobre el clearance de antipirina ni sobre la recuperación urinaria de sus metabolitos.

REACCIONES ADVERSAS

Adultos:

La seguridad de quetiapina ha sido evaluada en estudios clínicos, en 4300 pacientes adultos con esquizofrenia, depresión bipolar, manía bipolar (como monoterapia o terapia adyuvante) y para el mantenimiento del trastorno bipolar (como terapia adyuvante).

Reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento:

De los pacientes con esquizofrenia tratados con quetiapina, el 4% (vs. el 3% del grupo placebo) discontinuó el tratamiento a causa de reacciones adversas. Somnolencia e hipotensión con una incidencia del 0,8% (vs. 0% del grupo placebo) y 0,4% (vs. 0% del grupo placebo), respectivamente, fueron consideradas relacionadas con la droga.

De los pacientes con manía bipolar tratados solo con quetiapina, el 5,7% (vs. el 5,1% del grupo placebo) discontinuó el tratamiento.

De los pacientes con manía bipolar tratados con quetiapina como terapia adyuvante, el 3,6% (vs. el 5,9% del grupo placebo) discontinuó el tratamiento.

De los pacientes con depresión bipolar, discontinuaron el tratamiento a causa de reacciones adversas, el 12,3% de los pacientes tratados con 300 mg de quetiapina y el 19,0% de los pacientes tratados con 600 mg de quetiapina (vs. el 5,2% del grupo placebo).

Reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos:

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas con el uso de quetiapina como monoterapia (con una frecuencia ≥ 5% y al menos dos veces superior a placebo), en pacientes con esquizofrenia o con manía bipolar, fueron: somnolencia (18%), mareo (11%), sequedad bucal (9%), constipación (8%), incremento de la ALT (5%), aumento de peso (5%), dispepsia (5%).

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas con el uso de quetiapina como tratamiento adyuvante (con una frecuencia ≥ 5% y al menos dos veces superior a placebo), en pacientes con manía bipolar, fueron: somnolencia (34%), sequedad bucal (19%), astenia (10%), constipación (10%), dolor abdominal (7%), hipotensión postural (7%), faringitis (6%), aumento de peso (6%).

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas con el uso de quetiapina (con una frecuencia ≥ 5% y al menos dos veces superior a placebo), en pacientes con depresión bipolar, fueron: somnolencia (57%), sequedad bucal (44%), mareo (18%), constipación (10%), letargo (5%).

Con una incidencia ≥ 2% (y superior a placebo), se han reportado las siguientes reacciones adversas:

	Esquizofrenia	Manía bipolar		Depresión bipolar
		Monoterapia	Tratamiento adyuvante	
Cardiovasculares	taquicardia, hipotensión postural	taquicardia, hipotensión postural	hipotensión postural, hipotensión, hipertensión, taquicardia	hipotensión ortostática, palpitaciones
Gastrointestinales	sequedad bucal, constipación, vómitos, dispepsia, gastroenteritis, dolor abdominal, cardiomiopatía, miocarditis*1	sequedad bucal, constipación, vómitos, dispepsia, gastroenteritis, dolor abdominal, cardiomiopatía, miocarditis*1	sequedad bucal, constipación, dolor abdominal, dispepsia, cardiomiopatía, miocarditis*1	sequedad bucal, constipación, dispepsia, vómitos, reflujo gastroesofágico, disfagia, cardiomiopatía, miocarditis*1
Respiratorias	faringitis, rinitis	faringitis, rinitis	faringitis, rinitis, sinusitis	congestión nasal, tos, congestión sinusal
Renales			infección del tracto urinario	
Dermatológicas	rash, vasculitis cutánea*1	rash, vasculitis cutánea*1	vasculitis cutánea*1	vasculitis cutánea*1
Sensoriales	ambliopía	ambliopía	ambliopía	visión borrosa
Metabólicas y nutricionales	aumento de peso, incremento de la ALT, incremento de la AST	aumento de peso, incremento de la ALT, incremento de la AST	aumento de peso, edema periférico, alteración en los niveles hormonales, incremento del apetito, hipotiroidismo	incremento del apetito, aumento de peso
Músculo-esqueléticas	dolor de espalda	dolor de espalda	dolor de espalda	artralgia, dolor en las extremidades
Neurológicas	somnolencia, mareo	somnolencia, mareo	somnolencia, mareo, temblor, hipertonía, disartria, letargo, incoordinación, ataxia	somnolencia, mareo, letargo, acatisia, parestesia, desórdenes extrapiramidales disartria, hipersomnia, temblor, trastornos del equilibrio, síndrome de las piernas inquietas, hipoestesia
Psiquiátricas	agitación, ansiedad	agitación, ansiedad	agitación, depresión, pensamientos anormales, ansiedad	irritabilidad, sueños anormales
Otras	cefalea, dolor, astenia, fiebre	cefalea, dolor, astenia, fiebre	cefalea, astenia, infección, fiebre, sudoración	fatiga, astenia

1 Reacciones adversas notificadas con frecuencia desconocida durante la experiencia postcomercialización.

Reacciones adversas dosis dependientes: estudios clínicos comparativos con dosis de quetiapina de 75, 150, 300, 600 y 750 mg/día o placebo en el tratamiento de la esquizofrenia revelan una dependencia con la dosis de las siguientes reacciones adversas: dispepsia, dolor abdominal y aumento de peso.

Otras reacciones adversas reportadas fueron: pesadillas, reacciones de hipersensibilidad, elevación de la creatinfosfoquinasa en el suero (no asociado con SNM), galactorrea, bradicardia (que puede ocurrir cerca del inicio del tratamiento y estar asociada con hipotensión y/o síncope), disminución de las plaquetas, sonambulismo, elevación de los niveles de la gamma-GT, hipotermia, disnea, eosinofilia, retención urinaria, obstrucción intestinal, priapismo.

Síntomas extrapiramidales:

Distonía: Efecto de clase: en pacientes susceptibles, durante los primeros días de tratamiento, pueden presentar síntomas de distonía (contracciones anormales prolongadas de grupos musculares). Los síntomas incluyen: espasmos de los músculos del cuello que pueden progresar hacia constricción de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Estos síntomas pueden ocurrir a dosis bajas, sin embargo, ocurren con mayor frecuencia y severidad a dosis altas con los antipsicóticos de primera generación. Un riesgo mayor de distonía se observa en hombres y grupos etarios más jóvenes.

En estudios controlados con placebo, la incidencia de síntomas extrapiramidales en el grupo de pacientes con esquizofrenia o con manía bipolar tratados con quetiapina fue comparable a la del grupo que recibió placebo.

En pacientes con depresión bipolar tratados con dosis de 300 a 600 mg/día de quetiapina, la incidencia de síntomas extrapiramidales fue del 12% (vs. el 6% del grupo placebo). En estos estudios, la incidencia de reacciones adversas individuales (como acatisia, trastornos extrapiramidales, temblor, disquinesia, distonía, inquietud, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotora, rigidez muscular) fue por lo general baja y no excedió el 4% para todas las dosis.

Cambios en los signos vitales: el tratamiento con quetiapina se asoció con hipotensión ortostática (véase PRECAUCIONES).

Cambios en los parámetros de laboratorio:

Recuento de neutrófilos: en estudios clínicos controlados con quetiapina en monoterapia, la incidencia de al menos un caso de recuento de neutrófilos < $1{,}0x10^9$/litro en pacientes con recuento de neutrófilos normal, fue de 0,3% en los pacientes tratados con quetiapina (vs. 0,1% del grupo placebo) (véase PRECAUCIONES).

Elevación de transaminasas: se reportaron elevaciones asintomáticas, transitorias y reversibles de las transaminasas (principalmente de ALT). En estudios clínicos controlados con placebo de 3 a 6 semanas de duración, se observaron elevaciones de las transaminasas > 3 veces el límite superior del rango de referencia normal en el 6% de los pacientes adultos con esquizofrenia tratados con quetiapina (vs. el 1% del grupo placebo). En estudios clínicos controlados con placebo de 3 a 12 semanas de duración, se observaron elevaciones de las transaminasas > 3 veces el límite superior del rango de referencia normal en el 1% de los pacientes adultos con manía bipolar aguda tratados con quetiapina (vs. el 1% del grupo placebo).

Estas elevaciones de las enzimas hepáticas se observaron generalmente dentro de las primeras tres semanas de tratamiento, retornando luego a sus valores basales.

Disminución de los niveles de hemoglobina: en estudios clínicos controlados a corto plazo, se observó una disminución de la hemoglobina (≤ 13 g/dl en hombres y ≤ 12 g/dl en mujeres) en el 8,3% de los pacientes tratados con quetiapina (vs. el 6,2% del grupo placebo). En una base de datos de estudios clínicos controlados y no controlados, se observó una disminución de la hemoglobina (≤ 13 g/dl en hombres y ≤ 12 g/dl en mujeres) en el 11% de los pacientes tratados con quetiapina.

Interferencia con test de drogas en orina: se han reportado casos de falsos positivos para la detección de metadona y antidepresivos tricíclicos en orina, en pacientes bajo tratamiento con quetiapina.

Cambios en el ECG: en estudios clínicos placebo controlados no se han observado cambios significativos en el ECG en pacientes tratados con quetiapina, en comparación con placebo. Sin embargo, el tratamiento con quetiapina se asoció con taquicardia y un incremento promedio de la frecuencia cardíaca de 7 latidos/minuto (vs. 1 latido/minuto con placebo). Esta leve tendencia para inducir taquicardia puede relacionarse con el potencial de quetiapina de inducir cambios ortostáticos.

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años):

La seguridad de quetiapina ha sido evaluada en estudios clínicos en 670 pacientes adolescentes (de 13 a 17 años) con esquizofrenia y en 390 niños y adolescentes (de 10 a 17 años) para el tratamiento agudo de manía bipolar.
Reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento:
Esquizofrenia (adolescentes de 13 a 17 años): somnolencia fue la reacción adversa observada (con una incidencia ≥ 2%) en el 8,2% de los pacientes (vs. el 2,7% del grupo placebo).
Manía bipolar I (niños y adolescentes de 10 a 17 años): somnolencia y fatiga fueron las reacciones adversas observadas (con una incidencia ≥ 2%) en el 11,4% de los pacientes (vs. el 4,4% del grupo placebo).
Reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos:
Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de quetiapina (con una incidencia ≥ 5% y al menos dos veces superior a placebo), en pacientes adolescentes con esquizofrenia fueron: somnolencia (34%), mareo (12%), sequedad bucal (7%), taquicardia (7%). Otras reacciones adversas que se han observado con una incidencia ≥ 2% fueron: irritabilidad, artralgia, astenia, dolor de espalda, disnea, dolor abdominal, anorexia, abscesos dentarios, disquinesia, epistaxis, rigidez muscular.
Las reacciones adversas potencialmente relacionadas con la dosis (observadas con mayor frecuencia con dosis de 800 mg en comparación con dosis de 400 mg) fueron: mareo (15% vs. 8%), sequedad bucal (10% vs. 4%) y taquicardia (11% vs. 6%).
Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de quetiapina (con una incidencia ≥ 5% y al menos dos veces superior a placebo), en niños y adolescentes con manía bipolar fueron: somnolencia (53%), mareo (18%), fatiga (11%), aumento de apetito (9%), náuseas (8%), vómitos (8%), taquicardia (7%), sequedad bucal (7%), aumento de peso (6%). Otras reacciones adversas observadas con una frecuencia ≥ 2% fueron: congestión nasal, irritabilidad, pirexia, agresividad, rigidez muscular, acné, artralgia, letargo, palidez, malestar estomacal, síncope, visión borrosa, constipación, dolor de oído, parestesia, congestión sinusal, sed. Las reacciones adversas potencialmente relacionadas con la dosis (observadas con mayor frecuencia con dosis de 600 mg en comparación con dosis de 400 mg) fueron: somnolencia (57% vs. 50%), náuseas (10% vs. 6%) y taquicardia (9% vs. 6%).
Síntomas extrapiramidales: en estudios controlados con placebo, la incidencia de síntomas extrapiramidales en pacientes adolescentes con esquizofrenia tratados solo con quetiapina fue del 12,9% (vs. el 5,3% del grupo placebo), la incidencia de reacciones adversas individuales (como acatisia, temblor, trastornos extrapiramidales, hipoquinesia, inquietud, hiperactividad psicomotriz, rigidez muscular, disquinesia) fue por lo general baja y no superó el 4,1% para ningún grupo de tratamiento.
En estudios controlados con placebo, la incidencia de síntomas extrapiramidales en niños y adolescentes con manía bipolar tratados solo con quetiapina fue del 3,6% (vs. el 1,1% del grupo placebo); la incidencia de reacciones adversas individuales (como acatisia, parkinsonismo, otros eventos extrapiramidales) fue por lo general baja.
Cambios en el ECG: en un estudio clínico de 6 semanas de duración en adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia, se observaron aumentos en la frecuencia cardíaca (> 110 latidos/minuto) en el 5,2% de los pacientes tratados con 400 mg de quetiapina y en el 8,5% de los pacientes tratados con 800 mg de quetiapina (vs. el 0% del grupo placebo). Los aumentos promedio de la frecuencia cardíaca fueron de 3,8 latidos/minuto y 11,2 latidos/minuto para los pacientes tratados con 400 y 800 mg, respectivamente (vs. 3,3 latidos/minuto en el grupo placebo).
En un estudio clínico de 3 semanas de duración en niños y adolescentes de 10 a 17 años con manía bipolar aguda, se observaron aumentos en la frecuencia cardíaca (> 110 latidos/minuto) en el 1,1% de los pacientes tratados con 400 mg de quetiapina y en el 4,7% de los pacientes tratados con 600 mg de quetiapina (vs. el 0% del grupo placebo). Los aumentos promedio de la frecuencia cardíaca fueron de 12,8 latidos/minuto y 13,4 latidos/minuto para los pacientes tratados con 400 y 600 mg, respectivamente (vs. 1,7 latidos/minuto en el grupo placebo).
Reportes de postcomercialización: debido a que estas reacciones adversas fueron reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar la frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga. Las reacciones adversas reportadas fueron: reacción anafiláctica, cardiomiopatía, reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hiponatremia, miocarditis, enuresis nocturna, pancreatitis, amnesia retrograda, rabdomiolisis, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, disminución del recuento plaquetario, reacciones hepáticas serias (como hepatitis, necrosis hepática, falla hepática), agranulocitosis, obstrucción intestinal, íleo, isquemia de colon, apnea del sueño, retención urinaria, pustulosis exantemática generalizada aguda.

SOBREDOSIFICACION
En estudios clínicos, se han reportado casos de sobredosis aguda con dosis de 30 g de quetiapina y casos fatales con dosis de 13,6 g de quetiapina sola.
En general, los signos y síntomas reportados correspondieron a una exacerbación de los efectos farmacológicos: somnolencia y sedación, taquicardia, hipotensión y toxicidad anticolinérgica (incluyendo coma y delirio).
Pacientes con enfermedad cardiovascular severa preexistente pueden presentar un mayor riesgo de padecer los efectos de una sobredosis. Se reportó un caso de sobredosis de 9600 mg que se asoció con hipopotasemia y bloqueo cardíaco de primer grado.
En la experiencia de postcomercialización, se reportaron casos de sobredosis con quetiapina que resultaron en prolongación del intervalo QT.
Tratamiento sintomático: en caso de una sobredosificación aguda, se debe establecer y mantener una vía aérea permeable. Asegurar una adecuada oxigenación y ventilación.
Deberá efectuarse un monitoreo electrocardiográfico continuo a fin de detectar arritmias.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:
Hospital Posadas
(011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez
(011) 4962-2247/6666.

PRESENTACION
Biatrix 25: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Comprimidos redondos, de color rosa claro.

Biatrix 100: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos redondos, ranurados, de color amarillo, codificados en una cara con BTX 100 y con isotipo de identificación Baliarda en la otra cara.

Biatrix 200: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos redondos, ranurados, de color blanco, codificados en una cara con BTX 200 y con isotipo de identificación Baliarda en la otra cara.

Biatrix 300: envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos redondos, ranurados, de color celeste, codificados en una cara con BTX 300 y con logotipo Baliarda en la otra cara.

CONSERVACION:
Mantener a temperatura ambiente no superior a 30°C.
Proteger de la humedad.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 53.276
Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico
Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o efecto indeseable del medicamento.
Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico.
Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Ultima revisión: Julio 2023

Baliarda S.A.
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

7000338