



Ref. : MT370148/12

Reg. ISP N° E-18-300/10

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
QUETIDIN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACION PROLONGADA 150 mg

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE
 COMISION NACIONAL DE MEDICAMENTOS
 SUJETO: REGISTRO AUTORIZACIONES SANITARIAS
 DE MEDICAMENTOS FARMACEUTICOS NUEVOS

06 SEP 2012

N° Ref.: MT 370148/12
 N° Registro: E-18300/10
 Firma Profesional: [Firma]

COMPOSICION:

~~QUETIDIN XR Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada 50 mg~~
 Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

~~Quetiapina (como fumarato) 50 mg~~
~~Excipientes: Lactosa monohidrato, manitol, copolímero de metacrilato de amonio tipo A, óxido de polietileno, butilhidroxitolueno, talco, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol, silicato de aluminio y potasio, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo.~~

QUETIDIN XR Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada 150 mg

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Quetiapina (como fumarato) 150 mg
 Excipientes: ~~Lactosa monohidrato, manitol, copolímero de metacrilato de amonio tipo A, óxido de polietileno, butilhidroxitolueno, talco, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol, silicato de aluminio y potasio, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio.~~ (Según última fórmula autorizada en el registro sanitario).

~~QUETIDIN XR Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada 200 mg~~

~~Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:~~

~~Quetiapina (como fumarato) 200 mg~~
~~Excipientes: Lactosa monohidrato, manitol, copolímero de metacrilato de amonio tipo A, óxido de polietileno, croscovidona, butilhidroxitolueno, talco, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol, carmelosa sódica, maltodextrina, dextrosa monohidrato, mica, lecitina.~~

~~QUETIDIN XR Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada 300 mg~~

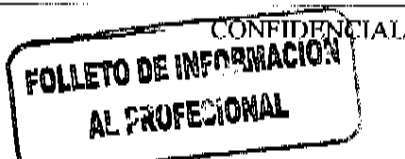
~~Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:~~

~~Quetiapina (como fumarato) 300 mg~~
~~Excipientes: Lactosa monohidrato, manitol, copolímero de metacrilato de amonio tipo A, óxido de polietileno, croscovidona, butilhidroxitolueno, talco, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol, carmelosa sódica, maltodextrina, dextrosa monohidrato, mica, lecitina.~~

~~QUETIDIN XR Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada 400 mg~~

~~Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:~~

~~Quetiapina (como fumarato) 400 mg~~
~~Excipientes: Lactosa monohidrato, manitol, copolímero de metacrilato de amonio tipo A, óxido de polietileno, croscovidona, butilhidroxitolueno, talco, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol, carmelosa sódica, maltodextrina, dextrosa monohidrato, mica, lecitina.~~





LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

Ref. : MT370148/12 Reg. ISP N° F-18.300/10
FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
QUETIDIN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACION PROLONGADA 150 mg

CLASIFICACION FARMACOLOGICA:

Antipsicótico.

Código ATC: N05AH04

FARMACOLOGIA:

El mecanismo de acción exacto por el cual la quetiapina ejerce su efecto antipsicótico es desconocido. Sin embargo, este efecto podría ser mediado a través del antagonismo de los receptores de dopamina tipo 2 (D₂) y de los receptores de serotonina tipo 2 (5-HT₂).

La quetiapina es un antagonista de los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT₂, dopamina D₁ y D₂, histamina H₁ y de los receptores α₁ y α₂-adrenérgicos.

La quetiapina no tiene una afinidad significativa por los receptores muscarínicos colinérgicos o por los benzodiazepínicos. La somnolencia e hipotensión ortostática asociadas con el uso de quetiapina pueden ser explicadas por su antagonismo con los receptores de histamina H₁ y α₁-adrenérgicos, respectivamente.

FARMACOCINETICA:

La farmacocinética de la quetiapina es lineal dentro del rango de dosis clínica y es similar en ambos sexos, y en fumadores y no fumadores.

La acumulación de la quetiapina es predecible en el régimen de dosis múltiple. Es esperable que las concentraciones al estado estacionario sean alcanzadas dentro de 2 días de dosificación. Es poco probable que la quetiapina interfiera con las drogas metabolizadas por las enzimas citocromo P450.

Absorción:

La quetiapina de liberación prolongada alcanza las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 6 horas después de la administración. La concentración plasmática máxima (C_{máx}) y el área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo (AUC) de la quetiapina de liberación prolongada, administrada 1 vez al día, son comparables a aquellas alcanzadas para la misma dosis diaria total de la formulación de quetiapina de liberación inmediata, administrada 2 veces al día.

En un estudio que evaluó el efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad de la quetiapina de liberación prolongada, se observó que una comida alta en grasas (aproximadamente 800 a 1000 calorías) produce un aumento estadísticamente significativo del C_{máx} y AUC de 44 a 52% y 20 a 22%, respectivamente, para comprimidos de 50 y 300 mg. En comparación, una comida liviana (aproximadamente 300 calorías) no tiene un efecto significativo sobre el C_{máx} o AUC de la quetiapina. Por lo tanto, se recomienda que



Ref. : MT370148/12

Reg. ISP N° F-18.300/10

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
QUETIDIN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACION PROLONGADA 150 mg**

la quetiapina de liberación prolongada sea administrada sin los alimentos o con una comida liviana.

Distribución:

La quetiapina se distribuye ampliamente en todo el cuerpo con un volumen de distribución aparente de 10 ± 4 L/kg. Su unión a las proteínas plasmáticas es del 83% a concentraciones terapéuticas. In vitro, la quetiapina no afecta la unión de la warfarina o diazepam a la albúmina plasmática humana. A su vez, ni la warfarina ni el diazepam alteran la unión de la quetiapina.

Metabolismo y Eliminación:

La quetiapina es extensamente metabolizada por el hígado. Las principales vías metabólicas son la sulfoxidación, cuyos estudios in vitro indican que es mediada por la isoenzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4), y la oxidación. Los principales metabolitos de la quetiapina son farmacológicamente inactivos.

La vida media de eliminación terminal promedio es de aproximadamente 6 a 7 horas para la quetiapina y 9 a 12 horas para la N-desalquil quetiapina, dentro del rango de dosis clínica propuesto.

Menos del 5% de una dosis administrada oralmente es excretada inalterada, indicando que la quetiapina es altamente metabolizada. Aproximadamente el 73% y 20% de la dosis fue recuperada en la orina y heces, respectivamente.

Insuficiencia renal:

Los pacientes con insuficiencia renal severa ($Cl_{cr} = 10-30$ mL/min/1.73m², n=8) tuvieron un clearance oral promedio un 25% menor que los sujetos normales ($Cl_{cr} > 80$ mL/min/1.73m², n=8), pero las concentraciones plasmáticas de quetiapina en los sujetos con insuficiencia renal estaban dentro del rango de las concentraciones observadas en los sujetos normales que recibieron la misma dosis. Debido a que la experiencia clínica en este tipo de pacientes es limitada, se recomienda tener precaución, especialmente durante el período inicial de dosificación.

Insuficiencia hepática:

Los pacientes con disfunción hepática (n=8) tuvieron un clearance oral promedio un 30% menor que los sujetos normales. En 2 de los 8 pacientes con disfunción hepática, AUC y C_{máx} fueron 3 veces más altos que aquellos observados habitualmente en los sujetos normales. Debido a que la quetiapina es extensamente metabolizada en el hígado, es esperable que se produzcan niveles plasmáticos más altos en la población con disfunción hepática, por lo que podría ser necesario el ajuste de dosis.



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono. 6746900 - Fax: 6781650

Ref. : MT370148/12

Reg. ISP N° F-18.300/10

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
QUETIDIN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACION PROLONGADA 150 mg**

Pacientes geriátricos:

El clearance plasmático promedio de la quetiapina fue reducido en un 30 a 50% en los pacientes ancianos comparado con los pacientes más jóvenes, por lo que podría ser necesario el ajuste de dosis. Además, en los pacientes ancianos existen factores que podrían disminuir el clearance farmacocinético y aumentar la respuesta farmacodinámica a este medicamento, por lo que en este caso se debe considerar una dosis inicial menor, un ajuste de dosis más lento y un cuidadoso monitoreo durante el período de dosificación inicial.

INDICACIONES:

- ~~Quetidín XR comprimidos recubiertos de liberación prolongada está indicado para el~~
- Tratamiento agudo y de mantención de la esquizofrenia.
- Tratamiento agudo del trastorno bipolar incluyendo: episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar, episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar.
- Tratamiento de mantención del trastorno bipolar en combinación con litio o divalproato ácido de sodio.
- Terapia adjunta a antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

POSOLOGIA:

Vía de administración: Oral. Se recomienda administrar sin los alimentos o con una comida liviana (aproximadamente 300 calorías). Los comprimidos deben ser tragados enteros, no se deben dividir, masticar o triturar.

Dosis habitual en adultos:

La dosis debe ser administrada 1 vez al día, preferentemente en la noche.

Para el tratamiento de la esquizofrenia:

La dosis diaria recomendada es de 300 mg en Día 1, 600 mg en Día 2 y hasta 800 mg después del Día 2. Se debe realizar un ajuste de dosis dentro del rango de 400 - 800 mg/día, dependiendo de la respuesta y tolerancia de cada paciente. Los incrementos de dosis pueden ser realizados a intervalos tan cortos como 1 día y en incrementos de hasta 300 mg/día.

El esquema de administración es el siguiente:

	Día 1	Día 2	Día 3 en adelante
Dosis 1 vez al día	300 mg	600 mg	Hasta 800 mg

La seguridad de dosis superiores a 800 mg/día no ha sido evaluada en ensayos clínicos.



Ref. : MT370148/12 **Reg. ISP N° F-18.300/10**
FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
QUETIDIN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACION PROLONGADA 150 mg

Para el tratamiento de los episodios maniacos asociados con el trastorno bipolar:

La dosis diaria al inicio de la terapia es 300 mg en Día 1, 600 mg en Día 2 y hasta 800 mg después del Día 2. La dosis se debe ajustar dentro del rango de dosis efectiva entre 400 mg a 800 mg por día, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad tolerancia del paciente.

Para el tratamiento de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar:

La dosis debe ser administrada una vez al día, a la hora de acostarse en la noche.

Quetidín XR deberá titularse como sigue: 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3), 300 mg (Día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg.

En los casos justificados, Quetidín XR puede titularse a 400 mg en el Día 5 y hasta 600 mg en el Día 8. Sin embargo, en los ensayos clínicos no se observó un beneficio adicional en el grupo de 600 mg en comparación con el grupo de 300 mg.

Para el tratamiento de mantención del trastorno bipolar:

Se deberá mantener el tratamiento ~~del trastorno bipolar agudo en los pacientes que han respondido a Quetidín XR~~ en con el mismo régimen de dosis establecido, en los pacientes que han respondido a Quetidín XR para el tratamiento del trastorno bipolar agudo. La dosis de Quetidín XR puede ser ajustada en un rango de 400 mg a 800 mg al día, ~~dividido en dos dosis,~~ en conjunto con litio o divalproato de sodio cuando la respuesta clínica y ~~tolerabilidad~~ tolerancia individual del paciente lo requiera.

Para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, como terapia adjunta con antidepresivos:

La dosis debe ser administrada una vez al día, a la hora de acostarse en la noche.

La dosis al inicio de la terapia es 50 mg 1 vez al día (Días 1 y 2) y 150 mg 1 vez al día (Días 3 y 4). Se pueden realizar ajustes posteriores, ya sea aumentando o disminuyendo la dosis, dentro del rango de dosis recomendada de 150 mg a 300 mg al día, dependiendo de la respuesta clínica y tolerancia del paciente.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

Se debe realizar un ajuste de dosis más lento y alcanzar una dosis de mantención menor en los sujetos de edad avanzada y en los pacientes que están debilitados o que tienen una predisposición a la hipotensión. Cuando sea indicado, el escalamiento de la dosis debe ser realizado con precaución.

El clearance plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30% a 50% en pacientes ancianos en comparación con pacientes más jóvenes. Los pacientes ancianos deben comenzar el tratamiento con 50 mg al día. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 50



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

Ref. : MT370148/12 **Reg. ISP N° F-18.300/10**
FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
QUETIDIN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACION PROLONGADA 150 mg

mg/día hasta alcanzar la dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente.

En los pacientes de edad avanzada con trastorno depresivo mayor, la dosificación debe comenzar con 50 mg al día en los Días 1-3, aumentando a 100 mg al día en el Día 4 y a 150 mg al día en el Día 8. Debe utilizarse la dosis efectiva más baja, comenzando desde 50 mg al día. Si tras la evaluación individualizada del paciente es necesario aumentar la dosis a 300 mg al día, no debería efectuarse antes del Día 22 de tratamiento.

Para aquellos pacientes que requieren dosis menores a 200 mg durante el ajuste inicial, se puede usar la formulación de liberación inmediata.

Los pacientes de edad avanzada deben iniciar el tratamiento con la formulación de liberación inmediata de quetiapina, a una dosis de 25 mg/día, la cual puede ser aumentada en incrementos de 25-50 mg/día, dependiendo de la respuesta y tolerancia de cada paciente. Cuando la dosis efectiva ha sido alcanzada, la terapia puede ser cambiada a quetiapina de liberación prolongada a una dosis diaria total equivalente.

Pacientes pediátricos:

La seguridad y eficacia de la quetiapina no han sido evaluadas en los pacientes pediátricos.

Pacientes con disfunción hepática:

Los pacientes con disfunción hepática deben iniciar el tratamiento con la formulación de liberación inmediata de quetiapina, a una dosis de 25 mg/día, la cual puede ser aumentada en incrementos de 25-50 mg/día, dependiendo de la respuesta y tolerancia de cada paciente. Cuando la dosis efectiva ha sido alcanzada, la terapia puede ser cambiada a quetiapina de liberación prolongada a una dosis diaria total equivalente.

Pacientes con disfunción renal:

No se requiere el ajuste de dosis en los pacientes con disfunción renal leve a moderada. La experiencia clínica es limitada en los pacientes con disfunción renal severa, por lo que debe usarse con precaución.

Tratamiento de mantención:

Se recomienda que los pacientes que responden al tratamiento continúen con éste, pero a la dosis más baja necesaria para mantener la remisión. Los pacientes deben ser periódicamente re-evaluados para determinar la necesidad de la continuidad del tratamiento.

Reinicio del tratamiento:

Cuando la terapia es reiniciada en pacientes que han suspendido la administración del medicamento por más de 1 semana, se recomienda seguir el esquema de ajuste inicial. Si la



Ref. : MT370148/12

Reg. ISP N° F-18.300/10

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
QUETIDIN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACION PROLONGADA 150 mg**

suspensión de la terapia ha sido por menos de 1 semana, el escalamiento gradual de la dosis no es requerido, por lo que la terapia puede ser reiniciada a la dosis de mantención previa.

Cambio de terapia a partir de la formulación de quetiapina de liberación inmediata a quetiapina de liberación prolongada:

Los pacientes esquizofrénicos que están siendo tratados con dosis divididas de quetiapina (formulación de liberación inmediata, por ej. 2 a 3 veces al día) pueden cambiar su terapia a quetiapina de liberación prolongada a la dosis diaria total equivalente administrada una vez al día. El ajuste de dosis inicial podría ser necesario.

Nota:

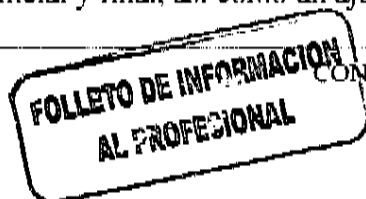
Ya que la posibilidad de suicidio es inherente a la esquizofrenia, los pacientes no deben tener acceso a grandes cantidades de quetiapina. Para reducir el riesgo de sobredosis, se debe suministrar al paciente la cantidad más pequeña de medicamento necesaria para el manejo satisfactorio de la enfermedad.

CONTRAINDICACIONES:

Su uso se encuentra contraindicado en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la quetiapina o a cualquiera de los componentes de la formulación.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- *Embarazo:* No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos que establezcan la seguridad y eficacia de la quetiapina durante el embarazo. Por lo tanto, este medicamento sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios esperados justifican los riesgos potenciales.
- *Lactancia:* La quetiapina se distribuye en la leche de los animales. No se sabe si la quetiapina se distribuye en la leche humana, por lo cual se recomienda que las mujeres suspendan la lactancia durante el uso de este medicamento.
- *Pediatría:* No hay información disponible sobre la relación existente entre la edad y los efectos de la quetiapina en los pacientes pediátricos. La seguridad y eficacia no han sido establecidas.
- *Geriatría:* No se han observado problemas geriátricos específicos que limiten el uso de la quetiapina en los pacientes de edad avanzada, según lo evidenciado en los estudios que han incluido pacientes mayores de 65 años de edad. Sin embargo, el clearance plasmático promedio de la quetiapina en los pacientes ancianos fue 30 a 50% menor que en los pacientes más jóvenes. Esto indica que podría ser necesaria una reducción de la dosis inicial y final, así como un ajuste de dosis más lento.





LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

Ref. : MT370148/12

Reg. ISP N° F-18.300/10

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
QUETIDIN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACION PROLONGADA 150 mg**

- *Pacientes geriátricos con demencia:* Los pacientes geriátricos con psicosis asociada a demencia tratados con drogas antipsicóticas atípicas presentaron una mayor mortalidad en comparación con el placebo en un meta-análisis de 17 ensayos realizados con antipsicóticos atípicos. En tales ensayos la incidencia de mortalidad fue del 4,5% para los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos en comparación con 2,6% para los pacientes tratados con placebo. Aunque las causas de muerte fueron diversas, muchas de ellas fueron de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca o muerte súbita) o infecciosas (por ejemplo, neumonía). Se debe evitar el uso de este tipo de medicamentos en pacientes con psicosis asociada a demencia.
- *Neutropenia:* La neutropenia severa ($< 0,5 \times 10^9/L$) ha sido raramente reportada en estudios clínicos. La mayoría de los casos de neutropenia severa han ocurrido durante los dos primeros meses de iniciada la terapia con quetiapina. La quetiapina debe ser discontinuada en pacientes con ~~conteo~~ recuento de neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/L$. Estos pacientes deben ser observados por signos y síntomas de infección y hacer seguimiento de ~~conteo~~ recuento de neutrófilos.
- *Hiperglicemia y diabetes mellitus:* Se ha reportado hiperglicemia, en algunos casos asociada a cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, en pacientes que consumen antipsicóticos atípicos. No se conoce completamente la relación entre los antipsicóticos atípicos y la hiperglicemia, como tampoco el riesgo asociado. Los pacientes diabéticos que comiencen un tratamiento con antipsicóticos atípicos deberán ser estrechamente controlados. Aquellos con factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus (obesos o historia familiar de diabetes) deberán ser sometidos a un test de tolerancia a la glucosa al comenzar y periódicamente durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos. Todos los pacientes que consuman este tipo de principios activos deberán ser vigilados respecto a la aparición de síntomas que sugieran hiperglicemia (polidipsia, polifagia, poliuria y debilidad). Si el paciente desarrolla hiperglicemia, se le deberá practicar un test de tolerancia a la glucosa. En ciertos casos la hiperglicemia desaparece luego de la discontinuación del fármaco, sin embargo, en algunos sujetos se requiere la continuación del tratamiento antidiabético, a pesar de haber discontinuado este tipo de antipsicóticos.
- *Demencia de tipo Alzheimer:* La disfagia asociada con el uso de medicamentos antipsicóticos puede aumentar el riesgo de neumonía por aspiración. También existe un posible aumento del riesgo de convulsiones debido a la disminución del umbral convulsivo en los pacientes con demencia de tipo Alzheimer.
- Se debe tener precaución al realizar actividades que requieran alerta mental, como conducir un vehículo u operar maquinarias, debido a los efectos de la quetiapina sobre el SNC.
- *Enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares:* La quetiapina debe ser empleada con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares antecedentes de infarto



Ref. : MT370148/12

Reg. ISP N° F-18.300/10

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
QUETIDIN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACION PROLONGADA 150 mg**

al miocardio o enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción), enfermedades cerebrovasculares u otras condiciones que predispongan a la hipotensión (deshidratación o hipovolemia).

La quetiapina puede exacerbar la hipotensión ortostática o puede exacerbar la condición cardiovascular o cerebrovascular pre-existente. Si el paciente experimenta una hipotensión durante el ajuste de dosis, se recomienda que se retorne al nivel previo de dosificación y se considere una titulación más gradual.

La deshidratación puede predisponer al paciente a un aumento de la temperatura corporal central y, por otra parte, los medicamentos antipsicóticos pueden alterar la capacidad del cuerpo para disminuir la temperatura corporal central, incrementando así el riesgo de shock térmico.

- *Crisis epilépticas:* Se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes epilépticos.
- *Síntomas extrapiramidales y discinesia tardía:* Al igual que con otros antipsicóticos, la quetiapina presenta la posibilidad de ocasionar discinesia tardía después de un tratamiento prolongado. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o suspender la administración de la quetiapina.
- *Síndrome neuroléptico maligno:* El tratamiento antipsicótico se ha asociado con el síndrome neuroléptico maligno. Sus manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de las concentraciones de creatininfosfoquinasa. En tal caso, debe suspenderse la administración de la quetiapina y aplicarse un tratamiento médico adecuado.
- *Disfunción hepática o disfunción renal severa:* Estas condiciones pueden provocar concentraciones plasmáticas más altas de quetiapina. Pueden ser necesarios ajustes de dosis, especialmente en el período de dosificación inicial.
- *Cáncer de mamas o antecedentes de cáncer de mamas:* Aunque no se ha demostrado que aumenten las concentraciones de prolactina en los estudios clínicos de quetiapina, estas alzas han ocurrido con el uso de otros medicamentos antipsicóticos y en estudios de quetiapina en animales. Los estudios han evidenciado que aproximadamente un tercio de los cánceres de mamas en humanos son dependientes de la prolactina in vitro.
- *Pensamientos y conductas suicidas:* Este medicamento no debe administrarse a menores de 18 años. Se ha observado que el uso de antidepresivos en niños y adolescentes aumenta el riesgo de pensamientos y conductas suicidas.

La posibilidad de pensamientos y conductas suicidas es inherente a las enfermedades depresivas y otros trastornos psiquiátricos, por lo cual la terapia medicamentosa debe ir acompañada de una estrecha supervisión de los pacientes de alto riesgo. Debido a que el riesgo persiste hasta que ocurra una remisión significativa de la enfermedad, los pacientes de todas las edades que comiencen una terapia antidepresiva deben ser



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono. 6746900 - Fax. 6781650

Ref. : MT370148/12

Reg. ISP N° F-18.300/10

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
QUETIDIN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACION PROLONGADA 150 mg**

estrechamente monitoreados durante las primeras semanas o más de tratamiento o hasta que se alcance la mejoría esperada. La estrecha supervisión del paciente tiene como objetivo la detección temprana del empeoramiento clínico, conductas suicidas o cambios inusuales de comportamiento.

Antes de iniciar la terapia con un antidepresivo se deben investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente, incluyendo la historia familiar y personal de suicidios y trastorno bipolar.

- *Antecedentes de abuso o dependencia de drogas:* Los pacientes deben ser estrechamente observados para detectar signos de abuso de quetiapina, así como de cualquier otro medicamento que actúe a nivel del SNC.
- *Hipotiroidismo:* Durante los estudios clínicos de quetiapina ocurrió una disminución de la tiroxina (T₄) libre y total.

INTERACCIONES:

Se ha reportado que pueden ocurrir las siguientes interacciones:

- Alcohol o medicamentos que producen depresión del SNC: Teniendo en cuenta los efectos principales de la quetiapina sobre el SNC, este medicamento debe ser utilizado con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y con el alcohol.
- Agentes antihipertensivos: Los efectos hipotensores de estos medicamentos pueden ser aumentados.
- Cimetidina: La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente.
- Inhibidores de la isoenzima citocromo P450 3A (CYP3A), tales como claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, nafazodona, verapamilo: Se debe tener precaución cuando la quetiapina es administrada junto con ketoconazol o con otros inhibidores del citocromo P450 3A, tales como antimicóticos azoles y los antibióticos macrólidos.
- Agonistas de la dopamina o levodopa: Los efectos de estos medicamentos pueden ser antagonizados por la quetiapina.
- Inductores enzimáticos, hepáticos, citocromo P450: El clearance oral promedio de la quetiapina aumentó 5 veces en pacientes que tomaron fenitoína. Pueden ser requeridas dosis más altas de quetiapina durante la terapia concomitante con un medicamento inductor enzimático. Además, puede ser necesaria una disminución de la dosis de quetiapina cuando la terapia con el inductor enzimático es interrumpida.
- Lorazepam: El clearance oral promedio de lorazepam disminuyó en un 20% cuando se administraron simultáneamente 250 mg de quetiapina tres veces al día.
- Tioridazina: El clearance oral promedio de quetiapina aumentó en un 65% cuando se administraron simultáneamente 200 mg de tioridazina dos veces al día.



Ref. : MT370148/12

Reg. ISP N° F-18.300/10

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
QUETIDIN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACION PROLONGADA 150 mg**

REACCIONES ADVERSAS:

Nota:

Las alteraciones de la regulación de la temperatura corporal han sido asociadas al uso de otros agentes antipsicóticos. No obstante, se debe tener precaución al administrar quetiapina a pacientes que experimenten condiciones que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal, tales como ejercicios enérgicos, exposición a calor extremo, deshidratación o tratamiento concomitante con medicamentos anticolinérgicos.

El síndrome neuroléptico maligno ha sido asociado con el uso de los agentes antipsicóticos. ~~El síndrome neuroléptico maligno es~~ y se manifiesta como un síntoma complejo y potencialmente fatal que puede incluir: hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental e inestabilidad autonómica observada como pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disrritmia cardíaca. También puede ocurrir una elevación de la creatinquinasa, mioglobinuria e insuficiencia renal aguda. El diagnóstico diferencial debe excluir las enfermedades médicas serias, tales como neumonía o infección sistémica, presente en conjunto con efectos extrapiramidales, tan bien como la toxicidad anticolinérgica central, choque térmico, fiebre y patología primaria del SNC.

La discinesia tardía, un síndrome de movimientos discinéticos, involuntarios, potencialmente irreversible, se ha reportado en pacientes que toman otros agentes antipsicóticos. La discinesia tardía ocurre más frecuentemente en pacientes ancianos, especialmente mujeres, que en pacientes más jóvenes. El riesgo de desarrollar el síndrome y de experimentar efectos irreversibles parece aumentar con la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total, aunque este efecto adverso se puede desarrollar en cualquier momento durante la terapia antipsicótica. No hay un tratamiento conocido para la discinesia tardía, aunque puede ocurrir la remisión parcial o completa cuando el medicamento antipsicótico es discontinuado. Alternativamente, el medicamento antipsicótico puede suprimir los signos del síndrome, camuflando el proceso subyacente. Por esta razón, la quetiapina debe ser usada sólo en aquellos pacientes con una enfermedad crónica que responda al medicamento antipsicótico y para quienes los tratamientos potencialmente menos dañinos no estén disponibles o sean inapropiados. También se recomienda que se utilice la dosis efectiva menor de quetiapina y que la necesidad de continuar el tratamiento sea periódicamente evaluada.

Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:

- Incidencia menos frecuente: Disartria (dificultad para hablar); disnea (dificultad para respirar); síntomas extrapiramidales, parkinsonianos (dificultad para hablar o tragar; pérdida del control del equilibrio; dificultad para caminar; lentitud de los movimientos; rigidez de los brazos o piernas; temblor de las manos y dedos); síntomas de tipo gripal (fiebre; escalofríos; dolor muscular); leucopenia (fiebre; escalofríos o dolor de garganta); hipotensión ortostática (mareos, desvanecimiento o desmayos, especialmente



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

Ref. : MT370148/12 Reg. ISP N° F-18.300/10
FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
QUETIDIN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACION PROLONGADA 150 mg

cuando el paciente se pone de pie después de estar acostado o sentado); edema periférico (hinchazón de los pies o de la parte inferior de las piernas); rash cutáneo.

- Incidencia rara: Cambios en el cristalino del ojo, visión borrosa; galactorrea en mujeres (secreción de leche inusual); hipotiroidismo (pérdida del apetito; ganancia de peso; piel seca; debilidad); hipotensión; cambios menstruales; síndrome neuroléptico maligno (dificultad para respirar o respiración inusualmente rápida; latidos cardíacos rápidos o pulso irregular; fiebre alta; presión arterial irregular [alta o baja]; aumento de la sudoración; pérdida del control de la vejiga; rigidez muscular severa; convulsiones; piel inusualmente pálida; cansancio o debilidad inusuales); crisis convulsivas; taquicardia (latidos cardíacos rápidos, fuertes o irregulares; desmayos).

Nota: Se han observado cambios en el cristalino del ojo en pacientes que han seguido una terapia prolongada con quetiapina y se han desarrollado cataratas en perros durante la dosificación crónica con quetiapina. Por lo tanto, se recomienda realizar exámenes oftalmológicos regulares durante la terapia con este antipsicótico.

También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

- Incidencia más frecuente: Constipación; cefalea; mareos; somnolencia; sequedad de boca; dispepsia (indigestión); aumento de peso.

Nota: La dispepsia y el aumento de peso se encuentran relacionados con la dosis.

- Incidencia menos frecuente: Dolor abdominal; visión anormal; anorexia; astenia (disminución de la fuerza y energía); dolor de cabeza; hipertonia (aumento del tono muscular); aumento de la sudoración; palpitaciones (latidos cardíacos fuertes o irregulares); faringitis; rinitis.

Nota: El dolor abdominal está relacionado con la dosis.

SOBREDOSIS:

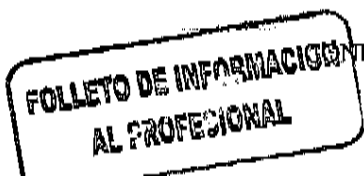
Los efectos de la sobredosis de quetiapina pueden ser similares a los efectos adversos experimentados a las dosis terapéuticas, pero éstos pueden ser más severos o pueden presentarse varios efectos en forma simultánea.

Los efectos clínicos de la sobredosis incluyen:

Toxicidad aguda: Somnolencia; bloqueo cardíaco (latidos cardíacos lentos o irregulares); hipotensión; hipokalemia (debilidad); taquicardia.

Nota: El bloqueo cardíaco de primer grado y la hipokalemia fueron observados en un paciente después de una sobredosis estimada de 9600 mg de quetiapina.

Se han reportado dosis excesivas de hasta 10 g de quetiapina, en cuyo caso los pacientes se recuperaron sin secuelas y sin consecuencias fatales.





Ref. : MT370148/12

Reg. ISP N° F-18.300/10

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
QUETIDIN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACION PROLONGADA 150 mg**

El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático y de soporte, incluyendo las siguientes medidas terapéuticas:

- Disminución de la absorción: Lavado gástrico, seguido por intubación en pacientes inconscientes. También debe ser considerada la administración de carbón activado junto con un laxante. No se recomienda la inducción de emesis, debido al riesgo de aspiración si el paciente está adormecido o si experimenta convulsiones o reacciones distónicas de la cabeza y cuello.
- Tratamiento específico: Administración de terapia antiarrítmica, si es necesario. Sin embargo, la disopiramida, procainamida y quinidina tienen el potencial de sumarse a los posibles efectos de prolongación del intervalo QT de la sobredosis de quetiapina. Además, el bretilio puede sumarse al efecto hipotensor de la quetiapina, debido al bloqueo aditivo del receptor alfa-adrenérgico. La hipotensión puede ser tratada con líquidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos. Sin embargo, la epinefrina y la dopamina pueden exacerbar la hipotensión a través de la estimulación beta-adrenérgica, en presencia del bloqueo del receptor alfa adrenérgico inducido por la quetiapina. La medicación anticolinérgica (antidiscinética) debe ser administrada en caso de presentarse síntomas extrapiramidales severos.
- Monitoreo: Se recomienda el monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias.
- Cuidado de soporte: Establecer y mantener las vías aéreas y asegurar una adecuada oxigenación y ventilación. Los pacientes en los cuales la sobredosis intencional sea confirmada o sospechada, deben ser remitidos a una consulta psiquiátrica.

PRESENTACION:

Envases con xx comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

ALMACENAMIENTO:

Almacenar en un lugar fresco y seco, a no más de 25°C, al abrigo de la luz y fuera del alcance de los niños.

BIBLIOGRAFIA





LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

Ref. : MT370148/12 Reg. ISP N° F-18.300/10
FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
QUÉTIDIN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE
LIBERACION PROLONGADA 150 mg

- Drugs@FDA, Center for Drug Evaluation and Research, FDA Approved Drug Products, Label Information, Seroquel XR (Quetiapine fumarate), approved on 08/Jul/2011.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022047s023s0271bl.pdf
- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 27th Edition, Vol. I., Eds. Thomson Micromedex, Montvale, New Jersey, U.S.A., 2007, p. 2462-2465, Quetiapine Systemic, Revised: 22/Ago/2005.
- "USP DI, Advice for the Patient", 27th Edition, Vol. II, Eds. Thomson Micromedex, Montvale, New Jersey, U.S.A., 2007, p. 691-697, Quetiapine (Oral route).
- "AIFS Drug Information", Gerald K. McEvoy, Eds. The American Society of Health-System Pharmacists, Inc., Bethesda, U.S.A., 2008, p. 2479-2483.
- "Drug Digest", Drug Library, Drugs & Vitamins, Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, Patient Information, Quetiapine.
<http://www.drugdigest.org/DD/DVH/Drugs/0,3912,,00.html>
- "Drugs.com", Drug Information Online, Consumer Information, Quetiapine.
<http://www.drugs.com>
- "Resolución Exenta N° 7541 del 29/09/06; Advertencias en folletos de información al profesional y al paciente en productos farmacéuticos que contienen Clozapina, Quetiapina o Ziprasidona", Instituto de Salud Pública de Chile.

