ATIPINA®

Quetiapina

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada. Industria Argentina

FÓRMULA

ATIPINA® 25 mg cada comprimido recubierto contiene:
Quetiapina (como Hemifumarato de Quetiapina 28,78 mg) 25,0 mg. Excipientes: Fosfato dibásico de calcio; PVP K 30; Celulosa microcristalina 101;Almidón glicolato sódico; Lactosa monohidrato; Talco; Estearato de magnesio;Opadry II 85 F ; Oxido de hierro rojo . c.s.

ATIPINA® 100 mg cada comprimido recubierto contiene:
Quetiapina (como Hemifumarato de Quetiapina 115,12 mg) 100,0 mg, Excipientes:Fosfato dibásico de calcio; PVP K 30; Celulosa microcristalina 101;Almidón glicolato sódico; Lactosa monohidrato; Talco; Estearato de magnesio; Opadry II 85 F ; Oxido de hierro amarillo . c.s. .

ATIPINA® 200 mg cada comprimido recubierto contiene:
Quetiapina (como Hemifumarato de Quetiapina 230,24 mg) 200,0 mg, Excipientes: Fosfato dibásico de calcio; PVP K 30; Celulosa microcristalina 101;Almidón glicolato sódico; Lactosa monohidrato; Talco; Estearato de magnesio; Opadry II 85 F c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico

INDICACIONES

Para el tratamiento de episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar y para el tratamiento de episodios maníacos agudos asociados con el trastorno bipolar I como monoterapia o en asociación con litio o divalproex.
Para el tratamiento de la esquizofrenia.

ADVERTENCIA

Mortalidad incrementada en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia. Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con drogas antipsicóticas atípicas poseen un riesgo incrementado de muerte comparado con aquellos que reciben placebo. En el análisis de 17 estudios clínicos, realizados en pacientes con demencia tratados con tales drogas y controlados con placebo (modalidad de 10 semanas de tratamiento),se observó que la mortalidad en los pacientes tratados fue entre 1.6 y 1.7 mayor que en los pacientes que recibieron placebo.
En el curso de un tratamiento controlado típico de 10 semanas la tasa de mortalidad de los pacientes tratados fue de 4,5% comparado con el 2,6% en los pacientes que recibieron placebo Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría no estuvo relacionada con una enfermedad cardíaca (como ser muerte súbita o falla cardíaca) ni con infecciones (neumonía). Quetiapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia.
Ideación suicida en niños y adolescentes: Los antidepresivos aumentaron el riesgo de comportamiento y la ideación suicida en estudios a corto plazo de niños y adolescentes con Trastorno depresivo Mayor y otros desórdenes psiquiátricos. Si se considera el uso de Quetiapina o cualquier otro antidepresivo en niños y adolescentes debe balancear los riesgos con las necesidades clínicas. Los pacientes que inicien la terapia deben ser observados atentamente para detectar empeoramiento clínico, ideación suicida o cambios en el comportamiento. Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados y la comunicación con el médico tratante. Quetiapina no está aprobado para su uso en pediatría. Estudios a corto plazo no demostraron un aumento en el riesgo de ideación suicida comparando antidepresivos con placebo en adultos de más de 24 años y hubo una disminución del riesgo en adultos de más de 65 años en los mismos estudios. La depresión y otros desórdenes psiquiátricos por sí mismos están asociados con el aumento del riesgo de suicidio. El análisis conjunto de estudios de corto tiempo (4 a 16 semanas) controlados con placebo de 9 drogas antidepresivas (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina y otros) en niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno Obsesivo-Compulsivo u otros desórdenes psiquiátricos (un total de 24 estudios, involucrando 4400 pacientes) reveló un riesgo aumentado de eventos adversos incluyendo ideación o comportamiento suicida, durante los primeros meses de tratamiento en aquellos que recibían antidepresivos. El riesgo promedio de estos eventos en los pacientes que recibieron antidepresivos fue del 4%, el doble que la tasa de 2% correspondiente al placebo. No ocurrió ningún suicidio durante estos estudios.

FARMACODINÁMICA Y FARMACOCINETICA

Propiedades farmacodinámicas: la quetiapina es un antipsicótico atípico que interactúa con una gran variedad de receptores de neurotransmisores.
La quetiapina muestra una mayor afinidad con los receptores cerebrales de serotonina (5HT 2) que con los receptores cerebrales de dopamina D1 y D2. La quetiapina también muestra una gran afinidad por los receptores histaminérgicos y adrenérgicos α1, con una menor afinidad por los receptores adrenérgicos α 2, y ninguna afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos o los receptores de benzodiacepinas. La quetiapina es activa en las pruebas de actividad antipsicótica, por ejemplo, la prueba de evitación condicionada. Los resultados de estudios animales que pronostican los riesgos de síndrome extrapiramidal revelaron que la quetiapina solamente produce una ligera catalepsia cuando se administran dosis eficaces de dopamina para bloquear los receptores D2; que la quetiapina produce reducción selectiva de la activación de las neuronas mesolímbicas dopaminérgicas A10 versus las neuronas nigroestriadas A9 que involucran la función motora y que la quetiapina muestra mínimo riesgo distónico en monos sensibilizados con neurolépticos. Los resultados de tres estudios clínicos controlados de pacientes tratados con placebo, incluyendo un estudio de pacientes tratados con dosis de quetiapina entre 75 mg y 750 mg al día, no identificaron ninguna diferencia entre los pacientes de los dos grupos en cuanto a la incidencia del síndrome extrapiramidal o al consumo simultáneo de anticolinérgicos. Quetiapina no produce aumentos sostenidos de prolactina. Al finalizar un estudio clínico en el que se administraron dosis fijas múltiples,no hubo diferencias en los niveles de prolactina entre los pacientes tratados con quetiapina, dentro de los límites de dosis recomendados, y los pacientes tratados con placebo. En estudios clínicos, se ha demostrado que quetiapina es eficaz en el tratamiento de los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia. En un estudio comparativo con clorpromacina y dos estudios comparativos con haloperidol se demostró que quetiapina a corto plazo es tan eficaz como la clorpromacina y el haloperidol.

Propiedades farmacocinéticas: la quetiapina es sometida a una buena absorción y un amplio metabolismo después de la administración oral. Los principales metabolitos en el plasma humano no tienen una actividad farmacológica importante.
Según estudios publicados la administración con alimentos no afecta considerablemente la biodisponibilidad de la quetiapina.
La vida media de eliminación de la quetiapina es de aproximadamente 7 horas. La quetiapina se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 83%. Estudios clínicos publicados han demostrado que quetiapina es eficaz cuando se suministra dos veces al día. Posteriormente esto fue apoyado por datos de una tomografía de emisión de positrones que identificó que la ocupación de receptores 5HT 2 y D2 se mantienen hasta 12 horas después de administrar quetiapina. La farmacocinética de la quetiapina es lineal y no difiere entre hombres y mujeres. La depuración media de quetiapina en personas de edad avanzada es aproximadamente un 30% a 50% menor que la registrada en adultos de 18 a 65 años. La depuración plasmática media de la quetiapina disminuyó en aproximadamente un 25% en sujetos con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml /minuto/1,73 m²) y en sujetos con insuficiencia hepática (cirrosis alcohólica estable), pero los valores individuales se encuentran dentro de los límites normales. La quetiapina se metaboliza ampliamente, ya que después de la administración de quetiapina marcada radiactivamente, el compuesto original representa menos del 5% de las substancias relacionadas con el medicamento detectadas en la orina y las heces. Alrededor del 73% de la radiactividad se excreta en la orina y el 21% en las heces. Las investigaciones in vitro, según estudios publicados establecieron que la CYP3A4 es la principal enzima del citocromo P450 que interviene en el metabolismo de la quetiapina. Se determinó que la quetiapina y varios de sus metabolitos son inhibidores débiles de las actividades de las enzimas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 del citocromo P450 humano, pero únicamente con concentraciones por lo menos de 10 a 50 veces superiores a las alcanzadas con la dosis eficaz de 300 mg a 450 mg al día en seres humanos. En base a estos resultados in vitro, es poco probable que la administración simultánea de quetiapina con otros medicamentos produzca una inhibición clínicamente significativa del metabolismo del otro medicamento por las enzimas del citocromo P450.

ESTUDIOS CLINICOS

Información sobre la seguridad preclínica: estudios de toxicidad aguda: la quetiapina tiene una baja toxicidad aguda. Según estudios publicados los hallazgos en ratones y ratas después de la administración oral (500 mg/kg) o intraperitoneal (100 mg/kg).
Fueron característicos de un medicamento neuroléptico eficaz y abarcaron: disminución de la actividad motora, ptosis, pérdida del reflejo de enderezamiento, presencia de líquido alrededor de la boca y convulsiones.
Estudios de toxicidad con la administración repetida: en estudios de dosis múltiples realizados en ratas, perros y monos, la quetiapina produjo los efectos esperados de un medicamento antipsicótico sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, sedación con dosis bajas y temblor, convulsiones y postración con dosis altas). La hiperprolactinemia, inducida por la actividad antagonista de los receptores D2 de dopamina de la quetiapina o de sus metabolitos, varió entre especies pero fue más pronunciada en ratas, se observó una variedad de efectos similares a éste en el estudio de 12 meses,tales como hiperplasia mamaria, aumento del peso de la hipófisis, disminución del peso del útero y aceleración del crecimiento de las hembras. En ratones, ratas y monos, se observaron efectos morfológicos y funcionales reversibles sobre el hígado, compatibles con la inducción de enzimas hepáticas.
En ratas y monos se observaron hipertrofia de las células foliculares tiroideas y cambios simultáneos de las concentraciones plasmáticas de hormona tiroidea. La pigmentación de distintos tejidos, en particular la tiroides, no se asoció con efectos morfológicos ni funcionales. En perros, ocurrieron aumentos transitorios de la frecuencia cardíaca, sin efecto alguno sobre la presión arterial. Las cataratas triangulares posteriores que se observaron después de 6 meses en perros con la dosis de 100 mg/kg/día fueron compatibles con la inhibición de la biosíntesis del colesterol en el cristalino. No se observaron cataratas en monos Cynomolgus tratados con dosis de hasta 225 mg/kg/día, ni en roedores. La supervisión realizada durante los estudios clínicos en el ser humano no reveló opacidades de la córnea relacionadas
con el medicamento. No se observaron signos de reducción de los neutrófilos ni de agranulocitosis en ninguno de los estudios de toxicidad.
Estudios de carcinogénesis: en el estudio realizado en ratas (dosis de 0, 20, 75 y 250 mg/kg/día), la incidencia de adenocarcinomas mamarios aumentó con todas las dosis en ratas hembras, a raíz de la hiperprolactinemia prolongada.
En ratas (250 mg/kg/día) y ratones (250 y 750mg/kg/día) machos se produjo un aumento de la incidencia de adenomas benignos de las células foliculares tiroideas, compatible con los mecanismos conocidos propios de los roedores y resultantes de un aumento de la depuración hepática de tiroxina.
Estudios sobre la reproducción: Según estudios publicados, si bien en ratas se observaron efectos relacionados con los niveles elevados de prolactina (reducción marginal de la fertilidad de los machos y seudogestación, prolongación de los períodos de diestro, aumento del intervalo antes del coito y reducción de la tasa de gestación), éstos no se aplican directamente a los seres humanos debido a las diferencias existentes entre las especies en cuanto al control hormonal de la reproducción. La quetiapina no ejerce efectos teratogénicos.
Estudios de mutagénesis: Según estudios publicados, los estudios sobre toxicidad genética realizados con la quetiapina demuestran que no es un medicamento mutagénico ni clastogénico.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Adultos:
Desorden Bipolar- Depresión: La quetiapina se indica para el tratamiento de los episodios de manía aguda con desorden bipolar I ya sea como monoterapia o como terapia combinada. La efectividad del fármaco no ha sido evaluada sistemáticamente en ensayos clínicos de más de 12 semanas en monoterapia y de 3 semanas en terapia combinada.
La efectividad no ha sido evaluada en forma sistemática en ensayos clínicos de más de 12 semanas de duración como monoterapia y de 3 semanas en terapia combinada. Por lo tanto, el médico que elija el empleo de quetiapina por largos períodos debe reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios a largo plazo del fármaco para cada paciente individual.
Dosis usual: Una vez por día a la hora de acostarse, de forma de llegar a los 300 mg/día en el día 4 desde el comienzo de la terapia

	Día 1	Día 2	Día 3
Atipina	50 mg	100 mg	200 mg

Manía: Dosis usual: cuando se usa como monoterapia o como terapia adjunta con litio o divalproex, ATIPINA debe administrarse en dos dosis diarias para un total de 100 mg/día en el día 1, incrementando la dosis en 100 mg diarios hasta alcanzar 400 mg/día al día 4, siempre en 2 tomas diarias.
Ajustes posteriores hasta 800 mg/día al día 6 deben hacerse mediante incrementos no mayores a 200 mg/día. La mayoría de los pacientes responden a dosis entre 400 mg/día y 800 mg/día. La seguridad de las dosis por encima de los 800 mg/día no ha sido establecida.
Esquizofrenia: La efectividad de la quetiapina a largo plazo, es decir, más de 6 semanas, no ha sido evaluada en forma sistemática en ensayos controlados. Por lo tanto, el médico que elija la quetiapina para períodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del fármaco para cada paciente individual. La dosis diaria total durante los primeros cuatro días de tratamiento es de 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). A partir del cuarto día, la dosis debe ser graduada a la dosis eficaz común de 300mg a 450 mg al día. Sin embargo, puede ajustarse en función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente, entre 150 mg y 750 mg al día.
Pacientes de edad avanzada: Al igual que otros antipsicóticos, Quetiapina debe usarse con precaución en las personas de edad avanzada, en particular al principio del período de administración. Los pacientes de edad avanzada deben iniciar el tratamiento con Quetiapina con una dosis de 25 mg al día. Esta dosis debe aumentarse diariamente en incrementos de 25 mg a 50 mg hasta llegar a una dosis terapéutica eficaz, la cual es probable que sea más baja que en pacientes más jóvenes.
Niños y adolescentes:
No se han evaluado la seguridad y la eficacia de Quetiapina en niños y adolescentes.
Insuficiencia renal y hepática: En pacientes con insuficiencia renal o hepática, la depuración de quetiapina oral es reducida en un 25% aproximadamente. La quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado. Por lo tanto,Quetiapina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática conocida. Los pacientes con insuficiencia renal o hepática deben iniciar el tratamiento con Quetiapina con una dosis de 25 mg al día. Esta dosis debe aumentarse diariamente en incrementos de 25 mg a 50 mg hasta llegar a la dosis terapéutica eficaz.

CONTRAINDICACIONES

ATIPINA está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes de este producto.

ADVERTENCIAS

Los pacientes de edad avanzada con demencia relacionada con psicosis tratada con antipsicóticos tienen un riesgo de muerte mayor. La quetiapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.
Síndrome Neuroléptico Maligno: Un complejo sintomático potencialmente fatal, a veces llamado Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM),
ha sido informado en asociación con la administración de antipsicóticos, incluyendo la quetiapina. Raramente, se han reportado casos de SNM con quetiapina. Las manifestaciones clínicas de SNM son las hiperpirexia, rigidez muscular,estado mental alterado, y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso irregular o presión arterial, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir: valores de creatinina fosfoquinasa elevados, mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda.
La evaluación diagnóstica de los pacientes con este síndrome es compleja. Al diagnosticarlo, es importante excluir casos donde se presente alguna enfermedad grave (por ejemplo, neumonía, infección sistémica, etc.) y síntomas y signos extrapiramidales no tratados o mal tratados. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen la toxicidad anticolinérgica central, insolación, fiebre medicamentosa y patología primaria del sistema nervioso central (SNC).
El manejo de SNM puede incluir: 1) la interrupción inmediata la administración de los fármacos antipsicóticos y otros fármacos no esenciales a la terapia concurrente. 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico, y 3) tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante para los cuales existen tratamientos específicos disponibles. No hay acuerdo sobre los tratamientos farmacológicos específicos para el SNM.
Si los pacientes requieren tratamientos con fármacos antipsicóticos luego de recuperarse del SNM, el reinicio de la terapia con quetiapina debe considerarse cuidadosamente. El paciente debe ser monitoreado cuidadosamente ya que se han informado recurrencias del SNM.
Disquinesia tardía: Se puede desarrollar un síndrome de movimientos disquinésicos, involuntarios y potencialmente irreversibles en pacientes tratados con antipsicóticos. Aunque la frecuencia del síndrome parece ser más alta en personas de edad avanzada, especialmente mujeres, es imposible confiar en la frecuencia estimada para predecir que pacientes tienen probabilidades de desarrollar el síndrome al inicio de un tratamiento antipsicótico.
Se desconoce si los productos que contienen antipsicóticos difieren en su potencial para causar disquinesia tardía. Se cree que el riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que sea irreversible aumenta cuando la duración del tratamiento y la dosis acumulativa de los fármacos antipsicóticos es mayor. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse,aunque es mucho menos común, luego de un tratamiento relativamente breve a dosis bajas.
No hay tratamiento conocido para los casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir parcialmente o completamente, si se retira el tratamiento antipsicótico. El tratamiento antipsicótico puede, sin embargo, suprimir (o parcialmente suprimir) los signos y síntomas del síndrome y puede ocultar un proceso subyacente. Se desconoce el efecto que tiene la supresión sintomática a largo plazo. Por estas razones, la quetiapina debe ser prescrita de forma tal que se minimice la aparición de la disquinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico debe reservarse generalmente para pacientes que parecen sufrir de una enfermedad crónica que (1) se sabe que responde a antipsicóticos, y (2) para quienes no existan otros tratamientos disponibles o apropiados que sean potencialmente menos perjudiciales, pero igualmente efectivos. En pacientes que requieran de tratamiento crónico debe buscarse la dosis más baja y el tratamiento más corto que produzca un resultado satisfactorio. La necesidad de tratamiento continuo debe reevaluarse en forma periódica. Si los signos y los síntomas de la disquinesia tardía aparecen en pacientes tratados con quetiapina, debe considerarse la discontinuación del fármaco. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con quetiapina, a pesar de presentar el síntoma.
Hiperglicemia y Diabetes Mellitus: Se ha informado hiperglicemia, en algunos casos extremos, asociada con ketoacidosis, o coma hiperosmolar, o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anormalidades en los valores de glucosa se complica por la posibilidad de un aumento del riesgo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y por el aumento de la incidencia de la diabetes mellitus en la población general. Por esta razón, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglicemia no se ha entendido completamente. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de hiperglicemia como evento adverso, derivado del tratamiento de pacientes con antipsicóticos atípicos. No se encuentran disponibles datos precisos del riesgo de eventos adversos relacionados con la hiperglicemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Los pacientes con un diagnóstico de diabetes mellitus que hayan iniciado un tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser controlados regularmente por el empeoramiento de los valores de glucosa. Pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, historia familiar o diabetes) que han iniciado el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse al test de glucemia en ayunas al inicio del tratamiento y luego periódicamente durante el tratamiento. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser monitoreado buscando síntomas de hiperglicemia incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Pacientes que hayan desarrollado síntomas de hiperglicemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deberán someterse al test de glucemia en ayunas. En algunos casos, la hiperglicemia desapareció cuando el antipsicótico atípico fue discontinuado; sin embargo, algunos pacientes necesitaron continuar con el tratamiento antidiabético a pesar de haber discontinuado la droga sospechosa.
Embarazo y lactancia. (Embarazo Categoría C): No se han establecido la seguridad y la eficacia de Quetiapina durante el embarazo humano (véase Información sobre la seguridad preclínica, Estudios sobre la reproducción). Por lo tanto, Quetiapina sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios esperados justifican los riesgos potenciales.
Se desconoce el grado de excreción de la quetiapina en la leche humana. Por lo tanto, debe recomendarse a las mujeres que abandonen la lactancia durante el tratamiento con Quetiapina.

REACCIONES ADVERSAS

Los más frecuentes y significativos sucesos adversos informados en estudios clínicos controlados con pacientes tratados a corto plazo con Quetiapina fueron: somnolencia (17,5%), vértigo (10%), estreñimiento (9%), hipotensión postural (7%), sequedad en la boca (7%), e irregularidades de las enzimas hepáticas (6%).
a) Solamente se presentan los sucesos adversos que ocurrieron en mayor proporción en pacientes tratados con Quetiapina que con placebo.Los sucesos adversos cuya incidencia con Quetiapina fue igual o menor que con placebo incluyeron lo siguiente: dolor, infección, hostilidad, detrimento accidental, hipotensión, náusea, vómito, agitación, insomnio, nerviosismo, acatisia, hipertonía, temblor, depresión, parestesia, faringitis, ambliopía.
b) Los pacientes pueden haber tenido más de un suceso adverso.
Quetiapina puede provocar astenia leve, rinitis y dispepsia. Al igual que otros antipsicóticos, Quetiapina puede conducir a un aumento de peso limitado, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento. Como otros antipsicóticos que bloquean los receptores adrenérgicos α1, Quetiapina puede causar hipotensión ortostática, asociada con mareo, taquicardia y,en algunos pacientes, con síncope, en particular durante el período inicial de ajuste de la dosis (véase Advertencias). Se han comunicado algunos casos de crisis epilépticas en pacientes tratados con Quetiapina, aunque en los estudios clínicos controlados, su frecuencia no fue superior a la observada en pacientes tratados con placebo (véase Advertencias). Al igual que con otros antipsicóticos, se han informado casos raros de un posible síndrome maligno neuroléptico en pacientes tratados con Quetiapina (véase Advertencias). Como otros agentes antipsicóticos,
Quetiapina ha sido asociado con variaciones en el recuento de leucocitos. Se observó leucopenia y/o neutropenia asintomática transitoria en pacientes tratados con Quetiapina, habiéndose registrado una incidencia de 1,6% en estudios clínicos de pacientes tratados con placebo. Ocasionalmente se ha observado eosinofilia. Se han registrado aumentos asintomáticos de las concentraciones séricas de transaminasas (AST, ALT) o GGT en algunos pacientes tratados con Quetiapina. Estos aumentos generalmente fueron reversibles sin que fuera necesario interrumpir el tratamiento con Quetiapina. Durante el tratamiento con Quetiapina, se han observado aumentos limitados de los niveles de triglicéridos y de colesterol medidos sin ayuno previo. El tratamiento con Quetiapina produjo ligeras disminuciones relacionadas con la dosis de los niveles de hormonas tiroideas, en particular T4 total y T4 libre. La disminución de la T4 total y T4 libre fue máxima durante las primeras 2 a 4 semanas de tratamiento con quetiapina, sin una mayor reducción durante el tratamiento a largo plazo. No hubo evidenciade cambios clínicamente significativos en la concentración de TSH. En casi todos los casos la interrupción del tratamiento con quetiapina se asoció con la reversión de los efectos en T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento.
Al igual que con otros antipsicóticos,
Quetiapina puede causar prolongación del intervalo de QTc, pero en estudios clínicos esto no se asoció con aumentos persistentes (véase Advertencias). La frecuencia de eventos adversos declarados abajo representa la proporción de individuos que experimentaron, al menos una vez, un evento adverso relacionado con el tratamiento durante los ensayos clínicos.Un evento fue considerado como relacionado con el tratamiento si ocurre por primera vez o empeora cuando el paciente recibe tratamiento luego de una evaluación inicial.

Eventos adversos en el tratamiento de la esquizofrenia y, manía bipolar (monoterapia)	Eventos adversos en el tratamiento de la esquizofrenia y, manía bipolar (terapia combinada con litio o divalproex)
TIPO	**TIPO**
Generales	**Generales**
Dolor de cabeza 21%	Dolor de cabeza 17%
Dolor 7%	Astenia 10%
Astenia 5%	Dolor Abdominal 7%
Dolor Abdominal 4%	Dolor de Espalda 5%
Dolor de Espalda 3%	**Cardiovasculares**
Fiebre 2%	Hipotensión ortostática 7%
Cardiovasculares	**Digestivos**
Taquicardia 6%	Boca seca 19%
Hipotensión ortostática 4%	Constipación 10%
Digestivos	**Metabólicos y Nutricionales**
Boca seca 9%	**A**umento de peso 6%
Constipación 8%	**Nerviosos**
Vómitos 6%	Somnolencia 34%
Dispepsia 5%	Mareos 9%
Aumento de la gama	Temblor 8%
glutamil transpeptidasa 1%	Agitación 6%
Metabólicos y Nutricionales	**Respiratorios**
Aumento de peso 5%	Faringitis 6%
Aumento de SGPT 5%	
Aumento de SGOT	
Nerviosos	
Agitación 20%	
Somnolencia 18%	
Mareos 11%	
Ansiedad 4%	
Respiratorios	
Faringitis 4%	
Rinitis 3%	
Piel y apendices	
Rash 4%	

ADVERTENCIAS

Enfermedades cardiovasculares:
QUETIAPINA puede producir hipotensión ortostática, especialmente durante el período inicial de administración; esto es más común en pacientes de edad avanzada que en pacientes más jóvenes. En estudios clínicos controlados, la quetiapina no fue asociada con un incremento persistente en los intervalos QTc. Sin embargo, al igual que con otros antipsicóticos, debe tenerse precaución cuando se prescribe quetiapina simultáneamente con drogas que se sabe que prolongan el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada. QUETIAPINA debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares conocidas, u otras condiciones que predisponen a la hipotensión.
Crisis epilépticas: según publicaciones, en los estudios clínicos controlados no se encontró una diferencia en la incidencia de crisis epilépticas entre QUETIAPINA y el placebo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes epilépticos.
Síndrome maligno neuroléptico: el tratamiento antipsicótico se ha asociado con el síndrome maligno neuroléptico. Sus manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autónoma y aumento de las concentraciones de creatin-fosfoquinasa. En tal caso, debe suspenderse la administración de quetiapina y aplicarse un tratamiento médico adecuado.
Disquinesia tardía: al igual que con otros antipsicóticos, quetiapina presenta la posibilidad de ocasionar disquinesia tardía después de un tratamiento largo. Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o de suspender la administración de quetiapina.
Efecto sobre la capacidad para conducir un vehículo y operar maquinaria: como QUETIAPINA puede causar somnolencia, los pacientes deben tener precaución al operar máquinas peligrosas, incluyendo vehículos automotores.

PRECAUCIONES

Generales:
Hipotensión ortostática: La quetiapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis, probablemente reflejando sus propiedades de antagonista adrenérgico α1.
La quetiapina debe usarse con especial atención en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (historia de infarto de miocardio, enfermedades cardíacas isquémicas, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción), enfermedades cardiovasculares o condiciones que predispondrían a los pacientes a sufrir hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicación antihipertensiva). El riesgo de hipotensión ortostática y el síncope puede minimizarse limitando la dosis inicial a 25 mg (Ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). Si la hipotensión ocurre durante la titulación de la dosis elegida, se considera apropiado volver a la dosis previa en el esquema de titulación.
Cataratas: Se observó el desarrollo de cataratas asociadas con el tratamiento de quetiapina en estudios con perros. También se observaron cambios en el cristalino en pacientes que realizaron un tratamiento prolongado con quetiapina, pero no se ha establecido una relación causal con el fármaco. Sin embargo, la posibilidad de alteraciones en el cristalino no puede ser excluida por el momento. Por lo tanto, se recomienda el examen de los cristalinos por métodos adecuados para detectar la formación de cataratas (como el examen con la lámpara de hendidura u otros métodos con sensibilidad apropiada) al inicio del tratamiento o poco después y en intervalos de 6 meses durante el tratamiento crónico.
Convulsiones: Tal como sucede con otros antipsicóticos, la quetiapina debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o condiciones que potencialmente reducen el umbral convulsivo, por ejemplo, demencia por Alzheimer.
Las condiciones que reducen el umbral convulsivo pueden ser más frecuentes en personas mayores de 65 años.
Hipotiroidismo: Los ensayos clínicos con quetiapina mostraron una disminución relacionada con la dosis en los valores de tiroxina (T4) total y libre de aproximadamente un 20% en el extremo superior del rango de la dosis terapéutica, y alcanzó su máximo en las primeras dos o cuatro semanas de tratamiento y se mantuvo sin adaptación o progresión durante la terapia crónica. Generalmente, estos cambios no fueron clínicamente significativos y la TSH se mostró inalterada en la mayoría de los pacientes, y los niveles de TBG no mostraron cambios. En casi todos los casos, la interrupción del tratamiento con quetiapina se asoció con la reversión de los efectos sobre la T4 libre y total, sin importar la duración del tratamiento.
Aumento de Colesterol y Triglicéridos: En ensayos con pacientes esquizofrénicos,aquellos tratados con quetiapina tuvieron aumentos de los valores iniciales de colesterol y triglicéridos de un 11% y 17%, respectivamente.
Estos cambios solo fueron relacionados débilmente con los aumentos de peso observados en los pacientes tratados con quetiapina.
Hiperprolactinemia:Aunque la elevación de los niveles de prolactina no fue demostrada en estudios clínicos, se observaron niveles de prolactina aumentados en estudios en ratas, y se asociaron con un aumento de neoplasia de glándula mamaria. Los experimentos con cultivos de tejido en estudios in vitro indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama humanos son dependientes de la prolactina. Esto se considera un factor importante, si se prescriben estas drogas a pacientes a los que se les haya detectado cáncer previamente. Aunque se han reportado desórdenes como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia con compuestos que elevan la prolactina, se desconoce la importancia clínica de los niveles de prolactina sérica para la mayoría de los pacientes.
Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han mostrado una relación entre la administración crónica de esta clase de fármacos y la tumorigénesis en seres humanos. Se considera que la evidencia disponible es demasiado limitada para ser concluyente por el momento.
Elevación de la transaminasa: Se han informado elevaciones de las transaminasas séricas (principalmente ALT) asintomáticas, temporarias y reversibles.
Discapacidad cognitiva y motora: La somnolencia es un evento adverso reportado frecuentemente en pacientes tratados con quetiapina, especialmente durante los 3-5 días iniciales de ajuste de dosis. Como la quetiapina puede impedir el juicio, el entendimiento o la capacidad motriz, los pacientes deben tener cuidado de realizar actividades que requieran estar alerta, tales como operar un vehículo (incluyendo automóviles) o maquinaria peligrosa hasta que sepan con certeza que la terapia con quetiapina no los afecta negativamente.
Priapismmo: Aunque no se ha establecido una relación causal entre el uso de quetiapina y el priapismo, se han reportado otras drogas con efecto bloqueador alfa-adrenérgico que inducen al priapismo y es posible que la quetiapina comparta esta capacidad. Los casos graves de priapismo pueden requerir intervención quirúrgica.
Regulación de la temperatura corporal: Aunque no se ha informado sobre la quetiapina, se han atribuido a los agentes antipsicóticos la capacidad alterar la habilidad del cuerpo de reducir la temperatura corporal. Se aconseja especial cuidado cuando se prescribe quetiapina a pacientes que pueden experimentar condiciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio extenuante,exposición a calor extremo, pacientes que reciban medicación concomitante con actividad anticolinérgica, o sometidos a deshidratación.
Disfagia: La dismotilidad esofágica y la aspiración han sido asociadas con el empleo de drogas antipsicóticas. La neumonía aspirativa es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada, en particular en aquellos con demencia de Alzheimer avanzada. La quetiapina y otros fármacos antipsicóticos deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía aspirativa.
Suicidio: La posibilidad de intento de suicidio es inherente al trastorno bipolar y a la esquizofrenia, una estrecha supervisión debe acompañar a la terapia con quetiapina en pacientes de alto riesgo. Debe prescribirse la quetiapina en la menor cantidad posible para una buena administración del paciente y para reducir el riesgo de sobredosis.
Uso en pacientes con enfermedad concomitante: La experiencia clínica con quetiapina en ciertas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada.
La quetiapina no se ha evaluado o empleado de forma apreciable en pacientes con historia reciente de infarto de miocardio o inestabilidad cardíaca.
Interacciones medicamentosas:
Los riesgos de usar quetiapina en combinación con otras drogas no ha sido evaluado en forma extensiva en estudios sistemáticos. Dados los efectos de quetiapina sobre el Sistema Nervioso Central, se debe tener cuidado cuando se administra en combinación con otros fármacos que actúen en forma centralizada. La quetiapina potenció los efectos motrices y cognitivos del alcohol en un estudio clínico con individuos con trastornos psicóticos seleccionados, y debe evitarse las bebidas alcohólicas cuando se tome quetiapina. Dado su potencial para inducir hipotensión, la quetiapina puede promover los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.La quetiapina puede ser antagonista de los efectos de la levodopa y de los agonistas de la dopamina.
Efecto de otros fármacos sobre la quetiapina Fenitoína: La coadministración de quetiapina (250 mg tres veces al día) y fenitoina 100 mg tres veces al día) aumenta 5 veces el clearance oral medio de la quetiapina. Puede necesitarse un aumento de la dosis de quetiapina para mantener el control de los síntomas de esquizofrenia en pacientes que reciben quetiapina y fenitoína, otro inductor de enzimas hepáticas (por ejemplo, carbamazepina, barbituratos, rifampina, glucocorticoides).
Se debe tener cuidado, si se retira la fenitoína y se la reemplaza con un no-inductor (por ej. Valproato) (VER DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).
Divalproex: La coadministración de quetiapina (150 mg dos veces al día) y divalproex (500 mg) aumenta la concentración plasmática máxima media de quetiapina en estado estacionario un 17% sin afectar la absorción o el clearance oral medio.
Tioridazina: La tioridazina (200 mg dos veces al día) aumenta el clearance oral de la quetiapina (300 mg dos veces al día) en un 65%.
Cimetidina: La administración de dosis diarias múltiples de cimetidina (400 mg diarios totales) resultó en un 20% de disminución en el promedio del clearance de quetiapina oral (150 mg diarios totales), por lo que se requiere ajustar la dosis de quetiapina cuando se la administra a pacientes que están recibiendo cimetidina.
Inhibidores de P450 3A: La coadministración de ketoconazol (200 mg una