

# DOMINIUM® QUETIAPINA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

## FORMULAS

### 25 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Quetiapina.....	25 mg
(equivalente a 28,78 mg de quetiapina fumarato)	
Lactosa, glicolato sódico de almidón, povidona, estearato de magnesio, Opadry YS1-7003 y óxido de hierro amarillo.....	c.s.

### 100 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Quetiapina.....	100 mg
(equivalente a 115,12 mg de quetiapina fumarato)	
Lactosa, glicolato sódico de almidón, povidona, estearato de magnesio, Opadry YS1-7003 y óxido de hierro rojo.....	c.s.

### 200 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Quetiapina.....	200 mg
(equivalente a 230,24 mg de quetiapina fumarato)	
Lactosa, glicolato sódico de almidón, povidona, estearato de magnesio y Opadry YS1-7003.....	c.s.

## ACCION TERAPEUTICA

Antipsicótico.

## INDICACIONES

Tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar (episodios maníacos y depresión).

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

### Acción farmacológica

La quetiapina es un antipsicótico atípico que interactúa con una gran variedad de receptores de neurotransmisores. La quetiapina muestra una mayor afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT<sub>2</sub>) que por los de dopamina D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>. La quetiapina también muestra una gran afinidad por los receptores histamérgicos y adrenérgicos α<sub>1</sub>, con una menor afinidad por los receptores adrenérgicos α<sub>2</sub>, y sin afinidad apreciable por los receptores colinérgicos muscarínicos o los receptores de benzodiazepinas.

### Farmacocinética

La farmacocinética de la quetiapina es lineal y no difiere entre hombres y mujeres.

**Absorción y distribución:** la quetiapina evidencia una buena absorción luego de su administración oral. La administración con alimentos no afecta considerablemente su biodisponibilidad. La quetiapina se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 83 %.

**Metabolismo y excreción:** la quetiapina se metaboliza ampliamente y las investigaciones *in vitro* establecieron que la CYP3A4 es la principal enzima del citocromo P450 que interviene en el metabolismo del fármaco. Los principales metabolitos en plasma humano no tienen una actividad farmacológica importante. Su vida media de eliminación es de aproximadamente 7 horas. Luego de la administración de quetiapina marcada radiactivamente, el compuesto original representa menos del 5 % de las sustancias 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.

En un estudio con dosis múltiples en voluntarios sanos para determinar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con ketoconazol, la administración concomitante de ketoconazol ocasionó un aumento en la C<sub>máx</sub> media y en el área bajo la curva de quetiapina de 235 y 522 %, respectivamente, con un descenso correspondiente de la depuración plasmática oral media del 84 %. La vida media de la quetiapina aumentó de 2,6 a 6,8 horas, pero el t<sub>máx</sub> medio no se modificó.

Se determinó que la quetiapina y varios de sus metabolitos son inhibidores débiles de las enzimas CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4, pero únicamente con concentraciones por lo menos de 10 a 50 veces superiores a las alcanzadas con la dosis habitualmente efectiva de 300 a 450 mg/día en seres humanos. En base a estos resultados *in vitro*, es poco probable que la administración concomitante de quetiapina con otros medicamentos produzca una inhibición clínicamente significativa del metabolismo del otro medicamento mediado por las enzimas del citocromo P450.

### Poblaciones especiales

**Niños y adolescentes:** no se ha evaluado la seguridad y eficacia de la quetiapina en niños y adolescentes, por lo cual no está aprobado su uso en estos grupos de edad.

**Sujetos de edad avanzada:** el clearance medio de quetiapina en sujetos de edad avanzada es aproximadamente un 30 a 50 % menor que el registrado en adultos con edades comprendidas entre 18 y 65 años.

**Pacientes con insuficiencia hepática o renal:** la depuración plasmática media de quetiapina disminuyó en aproximadamente un 25 % en sujetos con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina inferior a 30 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>) y en sujetos con insuficiencia hepática/cirrosis alcohólica estable, pero los valores individuales de depuración se encuentran dentro del rango correspondiente a individuos normales.

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Los estudios clínicos han demostrado que la quetiapina es efectiva cuando se la administra 2 veces al día. Esto se encuentra además sustentado por datos de un estudio con tomografía por emisión de positrones (PET), en el cual se observó que la ocupación de los receptores 5HT<sub>2</sub> y D<sub>2</sub> se mantiene hasta 12 horas después de administrada la dosis del antipsicótico.

### Esquizofrenia

Las dosis diarias totales durante los primeros 4 días de tratamiento son las siguientes: 50 mg (primer día), 100 mg (segundo día), 200 mg (tercer día) y 300 mg (cuarto día), repartidos en 2 tomas diarias. A partir del cuarto día, la dosis debe ser graduada a la dosis eficaz común comprendida entre 300 y 450 mg al día. Sin embargo, pueden realizarse ajustes en función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente, entre 150 y 750 mg al día.

### Trastorno bipolar

#### Depresión bipolar

La quetiapina deberá administrarse una vez al día por la noche, comenzando con 50 mg el primer día y siguiendo con aumentos progresivos de la dosis hasta alcanzar los 300 mg diarios en el cuarto día. Los pacientes que en estudios clínicos recibieron 600 mg diarios, aumentaron a 400 mg en el quinto día y llegaron a 600 mg en el día 8.

#### Manía bipolar

Las dosis totales para los 4 primeros días de tratamiento (tanto en monoterapia como en tratamiento coadyuvante) son las siguientes: 100 mg para el primer día, 200 mg para el segundo día, 300 mg para el tercer día y 400 mg para el cuarto día. Los ajustes de dosificación posteriores (hasta 800 mg/día en el día 6) deben realizarse con aumentos no superiores a 200 mg por día. La dosis puede ajustarse de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente en particular, en el rango de 200 a 800 mg/día. La dosis efectiva usual está en el rango de 400 a 800 mg/día.

### Poblaciones especiales

**Dosificación en pacientes con deterioro renal y hepático:** el clearance oral de quetiapina se reduce aproximadamente un 25 % en los pacientes con compromiso renal o hepático. La quetiapina se metaboliza de manera extensa a nivel hepático, por lo cual debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática conocida. Los pacientes con compromiso renal o hepático deben comenzar el tratamiento con 25 mg/día de quetiapina. La dosis se debe aumentar diariamente, con incrementos de 25 a 50 mg, hasta alcanzar la dosis efectiva.

**Dosificación en pacientes de edad avanzada:** al igual que otros antipsicóticos, la 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 comenzar el tratamiento con 25 mg/día de quetiapina. La dosis se debe aumentar diariamente, con incrementos de 25 a 50 mg, hasta alcanzar la dosis efectiva, la cual probablemente será menor que la empleada en pacientes más jóvenes.

**Dosificación en niños y adolescentes:** no se han evaluado la seguridad y la eficacia de quetiapina en niños y en adolescentes.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

**Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia:** los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia tratados con antipsicóticos atípicos, presentan un riesgo aumentado de mortalidad en comparación con el placebo. El análisis de los datos provenientes de varios ensayos clínicos controlados con placebo (de 10 semanas promedio de duración), mostró que el riesgo de mortalidad en pacientes añosos tratados con antipsicóticos atípicos fue 1,6 a 1,7 veces mayor que el observado en los pacientes que recibieron placebo. Si bien las causas de muerte fueron variadas, la mayor parte se debió a causas cardiovasculares (por ejemplo: muerte súbita, insuficiencia cardíaca) o infecciosas (neumonía). Por lo tanto, el tratamiento con quetiapina no está indicado en pacientes con psicosis relacionada con demencia.

**Hiperprolactinemia:** si bien en los estudios clínicos realizados no se ha detectado un aumento de los niveles de prolactina con el tratamiento con quetiapina, en estudios en ratas se observó una elevación de la prolactina que se asoció con un aumento de las neoplasias de glándula mamaria en ratas. Estudios experimentales indican que aproximadamente un tercio de las neoplasias mamarias en humanos son prolactina dependientes *in vitro*, un factor de potencial importancia en el caso de prescripción de estos fármacos en un paciente con cáncer de mama detectado previamente. Hasta la fecha, no ha sido detectada una asociación entre la administración crónica de este tipo de fármacos y la tumorigénesis en humanos, ni en estudios clínicos ni en estudios epidemiológicos, y la evidencia disponible se considera muy limitada para extraer datos concluyentes.

**Enfermedades cardiovasculares:** la quetiapina debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares conocidas u otras condiciones que predispongan a la hipotensión. La quetiapina puede producir hipotensión ortostática, especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis, lo que es más frecuente en pacientes de edad avanzada que en pacientes más jóvenes. En estudios clínicos, el tratamiento con quetiapina no se asoció con prolongación persistente del intervalo QTc. No obstante, al igual que con otros antipsicóticos, se deberá tener precaución al prescribir quetiapina con fármacos de los cuales se sabe que pueden prolongar el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada.

**Cardiomiopatía y miocarditis:** se han reportado cardiomiopatía y miocarditis durante los ensayos clínicos y en la experiencia de comercialización. En pacientes con sospecha de cardiomiopatía y miocarditis debería considerarse la discontinuación de quetiapina.

**Crisis convulsivas:** en estudios clínicos controlados, no se encontró una diferencia entre la quetiapina y el placebo en la incidencia de crisis convulsivas. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes de convulsiones.

**Disquinesias tardías:** como con toda droga antipsicótica, es posible que el tratamiento con quetiapina cause disquinesias tardías luego de su administración por períodos prolongados. Si aparecieran signos o síntomas de este cuadro, se deberá considerar la posibilidad de discontinuar toda medicación antipsicótica, dado que ello puede llevar a la desaparición total o a la mejoría de los síntomas.

**Síndrome neuroléptico maligno:** el síndrome neuroléptico maligno, un cuadro potencialmente mortal caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia y niveles elevados de CPK ha sido reportado en asociación con el uso de antipsicóticos. En este cuadro puede presentarse también mioglobinuria, secundaria a rhabdmiolisis e insuficiencia renal aguda. En caso de aparición, todas las drogas antipsicóticas, incluyendo la quetiapina, deberían discontinuarse, al igual que otras drogas concomitantes no esenciales. Debe realizarse un tratamiento sintomático extensivo con monitoreo médico y el tratamiento de cada uno de los problemas médicos concomitantes serios, para los cuales existan tratamientos específicos disponibles.

**Reacciones agudas de abstinencia:** en raras ocasiones se han descrito síntomas agudos de abstinencia tales como náuseas, vómitos e insomnio luego de la suspensión abrupta de dosis elevadas de antipsicóticos. También se puede presentar recurrencia de síntomas psicóticos y se ha reportado la aparición de trastornos de la motilidad involuntaria (tales como: acatisia, distonía y disquinesia). Por lo tanto, en caso de ser necesaria la discontinuación del tratamiento, se aconseja una suspensión gradual.

**Suicidio:** la posibilidad de un intento de suicidio es inherente al trastorno bipolar. Una estrecha supervisión de los pacientes de alto riesgo debe acompañar el tratamiento farmacológico.

**Hipotiroidismo:** los estudios clínicos con quetiapina demostraron una disminución relacionada con la dosis de los niveles de T<sub>4</sub> (tiroxina) total y libre, la cual fue del orden del 20 % aproximadamente en el extremo más elevado del rango de dosificación terapéutica (ver EVENTOS ADVERSOS).

**Elevación de colesterol y triglicéridos:** en los estudios de esquizofrenia, la proporción de pacientes con elevaciones a niveles de colesterol ≥ 240 mg/dl y de triglicéridos ≥ 200 mg/dl fueron del orden del 16 y 23 %, respectivamente, para los pacientes tratados con quetiapina, en comparación con el 7 y 16 %, respectivamente, de los pacientes que recibieron placebo. En los estudios de depresión bipolar, la proporción de pacientes con elevaciones de colesterol y triglicéridos a tales niveles fueron del orden del 9 y 14 %, respectivamente, para los pacientes tratados con quetiapina, en comparación con el 6 y 9 %, respectivamente, registrado en los pacientes que recibieron placebo.

**Elevación de transaminasas:** se han reportado elevaciones de las transaminasas séricas (principalmente TGP) transitorias y reversibles. En un conjunto de estudios controlados de esquizofrenia, de 3 a 6 semanas de duración, la proporción de pacientes con elevaciones de las transaminasas de más de 3 veces el límite superior normal del rango de referencia fue aproximadamente del 6 % para quetiapina en comparación con el 1 % detectado en el grupo placebo. En los estudios controlados de manía bipolar, de 3 a 12 semanas de duración, la proporción de pacientes con aumentos mayores a 3 veces el límite superior normal del rango de referencia fue del 1 % tanto en los pacientes tratados con quetiapina como en el grupo que recibió placebo. Estas elevaciones habitualmente se presentaron dentro de las 3 primeras semanas de tratamiento con el fármaco y rápidamente retornaron a los valores previos a la iniciación del estudio sin que fuera necesaria la suspensión del tratamiento con quetiapina. En 2 estudios controlados de depresión bipolar, de 8 semanas de duración, la proporción de pacientes con aumento de los niveles de transaminasas por encima de 3 veces el límite superior normal del rango de referencia fue del 1 % para los pacientes tratados con quetiapina y del 2 % en el grupo que recibió placebo.

**Hiperglucemia:** la hiperglucemia o exacerbación de la diabetes preexistente se ha reportado en raras ocasiones durante el tratamiento con quetiapina. Por lo tanto, se aconseja el monitoreo clínico adecuado de los pacientes diabéticos y de aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus (ver EVENTOS ADVERSOS).

**Priapismo:** se ha reportado un caso de priapismo en un paciente que recibía quetiapina antes del inicio de la comercialización. Si bien no se ha establecido la relación causal con el uso de quetiapina, existen reportes de que otros fármacos con efecto bloqueante α adrenérgico inducen priapismo y es posible que la quetiapina comparta esta capacidad. El priapismo severo puede requerir una intervención quirúrgica.

**Regulación de la temperatura corporal:** la perturbación de la capacidad del organismo para reducir la temperatura corporal central ha sido atribuida a los agentes antipsicóticos, aunque no ha sido reportada con el uso de quetiapina. Se aconseja precaución al indicar quetiapina a pacientes que experimenten condiciones que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, como por ejemplo: ejercicios extenuantes, exposición a calor extremo, cuadros de deshidratación o tratamiento concomitante con fármacos anticolinérgicos.

**Disfagia:** el empleo de fármacos antipsicóticos se ha asociado con alteración de la motilidad esofágica y aspiración. La neumonía aspirativa es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada, en particular los que padecen demencia tipo Alzheimer avanzada. La quetiapina y otros fármacos antipsicóticos deben utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía aspirativa.

## Interacciones medicamentosas

Dado que los principales efectos farmacológicos de la quetiapina se ejercen a nivel del sistema nervioso central, se deberá tener precaución al combinarla con medicamentos de acción central y con alcohol.

## CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad conocida a la quetiapina o a alguno de los componentes del producto.

Debido a su capacidad potencial de inducir hipotensión, la quetiapina puede potenciar los efectos de ciertos fármacos antihipertensivos. La quetiapina puede antagonizar los efectos de la levodopa y los fármacos agonistas dopaminérgicos.

Cuando se administró quetiapina en forma concomitante con litio, no se modificó la farmacocinética de éste último.

El tratamiento con quetiapina se asoció con ligeras disminuciones relacionadas con la dosis de los niveles de hormonas tiroideas, en particular T4 total y T4 libre. Las disminuciones de T4 total y libre tuvieron su mayor magnitud dentro de las primeras 2 a 4 semanas de tratamiento con quetiapina, sin ninguna reducción mayor durante el tratamiento a largo plazo. En la mayoría de los casos, la suspensión del tratamiento con quetiapina se asoció con una reversión de los efectos sobre la T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento. Se observaron reducciones de menor magnitud en los niveles de T3 total y T3 reversa solamente con las dosis más altas de quetiapina. Los niveles de tiroglobulina se mantuvieron sin cambios y, en general, no se observaron incrementos recíprocos en los niveles de TSH. No hubo ningún indicio de que la quetiapina provocara hipotiroidismo de importancia clínica.

Se han reportado muy raros casos de hiperglucemia o exacerbación de diabetes preexistente durante el tratamiento con quetiapina.

Al ser administrados conjuntamente, los parámetros farmacocinéticos del valproato de sodio y de quetiapina no se alteraron de manera significativa.

La farmacocinética de quetiapina no fue alterada en forma significativa al ser administrada con los antipsicóticos risperidona o haloperidol. Sin embargo, la administración de quetiapina con tioridazina causó aumento en la depuración del primero.

El tratamiento con quetiapina no dio lugar a una inducción de los sistemas de enzimas hepáticas que intervienen en el metabolismo de la antipirina. No obstante, en un estudio con pacientes que recibieron dosis múltiples a fin de evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la coadministración de carbamazepina aumentó significativamente la depuración de quetiapina. Este aumento en la depuración redujo la exposición sistémica a quetiapina (medida por el área bajo la curva) a un promedio del 13 % de la exposición observada durante la administración de quetiapina sola, si bien pudo observarse un efecto mayor en algunos pacientes. Como consecuencia de esta interacción, pueden obtenerse concentraciones plasmáticas inferiores, por lo cual deberá considerarse en cada paciente, la posibilidad de emplear una mayor dosis de quetiapina, según la respuesta clínica. Se deberá tener en cuenta que la dosis diaria máxima recomendada de quetiapina es de 750 mg/día para el tratamiento de la esquizofrenia y 800 mg/día para el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. El tratamiento continuado con dosis altas deberá considerarse sólo como resultado de una cuidadosa evaluación individual de la relación beneficio/riesgo para el paciente. La administración concomitante de quetiapina y otra droga inductora de las enzimas microsomales, la fenitoína, también provocó aumentos de la depuración de quetiapina. En pacientes que reciben en forma concomitante quetiapina y fenitoína u otros inductores de las enzimas hepáticas (por ejemplo: carbamazepina, barbitúricos o rifampicina), puede ser necesario aumentar las dosis de quetiapina para mantener el control de los síntomas psicóticos. Al contrario, puede ser necesaria la disminución de la dosis de quetiapina si se suspende la administración de estos fármacos y se los reemplaza por un medicamento no inductor (por ejemplo: valproato sódico).

La CYP3A4 es la principal enzima del citocromo P450 que interviene en el metabolismo de la quetiapina. La farmacocinética de la quetiapina no se modificó luego de la administración concomitante con cimetidina, un conocido inhibidor de las enzimas del citocromo P450.

La farmacocinética de la quetiapina no fue modificada de manera significativa al ser administrada simultáneamente con los antidepresivos imipramina (conocido inhibidor de la enzima CYP2D6) o con fluoxetina (conocido inhibidor de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6). No obstante, se recomienda precaución al administrar quetiapina concomitantemente con inhibidores potentes de CYP3A4 (tales como los antimicóticos azólicos y los antibióticos macrólidos), dado que las concentraciones plasmáticas del antipsicótico pueden estar aumentadas.

El clearance oral promedio de lorazepam (2 mg, dosis única) se redujo un 20 % en presencia de quetiapina, administrada en dosis de 250 mg, 3 veces por día.

#### Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Los estudios sobre toxicidad genética realizados con quetiapina demuestran que no es un medicamento mutagénico ni clastogénico.

En el estudio realizado en ratas (dosis de 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 750 mg/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.

Si bien en ratas se observaron efectos relacionados con los niveles elevados de prolactina (reducción marginal de la fertilidad de los machos y pseudogestación, 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 evidenció efectos teratogénicos.

Tabla 1:

Frecuencia	Clase por aparato	Evento
Muy común (≥ 10 %)	Alteraciones del sistema nervioso	Vértigo <sup>(1, 6)</sup> Somnolencia
Común (≥ 1; < 10 %)	Alteraciones hemáticas	Leucopenia <sup>(3)</sup>
	Alteraciones cardíacas	Taquicardia <sup>(1, 6)</sup>
	Alteraciones gastrointestinales	Sequedad bucal Constipación Dispepsia
	Alteraciones generales	Astenia leve Edema periférico Aumento de peso <sup>(4)</sup>
	Valores de laboratorio	Elevación de transaminasas séricas (TGO, TGP)
	Alteraciones del sistema nervioso	Síncope <sup>(1, 6)</sup>
	Alteraciones respiratorias, torácicas y del mediastino	Rinitis
Poco común (≥ 0,1; < 1 %)	Alteraciones hemáticas	Eosinofilia
	Alteraciones del sistema inmune	Hipersensibilidad
	Valores de laboratorio	Niveles elevados de gamma-glutamyltranspeptidasa <sup>(5)</sup> Niveles elevados de triglicéridos medidos sin ayuno previo Elevación del colesterol total
	Alteraciones del sistema nervioso	Crisis convulsivas <sup>(1)</sup>
Raros (0,01; < 0,1 %)	Alteraciones generales	Síndrome neuroléptico maligno <sup>(1)</sup>
	Alteraciones del aparato reproductor	Priapismo
Muy raros (< 0,01 %)	Alteraciones hemáticas	Neutropenia <sup>(3)</sup>
	Alteraciones metabólicas	Hiperglucemia <sup>(1, 7)</sup> Diabetes mellitus <sup>(1, 7)</sup>
Frecuencia desconocida	Alteraciones cardíacas	Cardiomiopatía y miocarditis
	Alteraciones de piel y tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea

(1) Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

(2) Puede presentarse somnolencia, generalmente durante las primeras 2 semanas de tratamiento, que habitualmente desaparece al continuar el tratamiento con quetiapina.

(3) En ensayos clínicos controlados con quetiapina, no se han reportado casos de neutropenia o agranulocitosis severas persistentes. Durante la experiencia postcomercialización, se ha resuelto la leucopenia y/o neutropenia después de suspender el tratamiento con quetiapina. Entre los posibles factores de riesgo para la leucopenia y/o neutropenia se incluyen: recuento bajo de leucocitos preexistentes y antecedentes de leucopenia y/o neutropenia inducidas por fármacos.

(4) Ocurre principalmente durante las primeras semanas de tratamiento.

(5) Se han observado elevaciones asintomáticas de las transaminasas séricas (TGO, TGP) o de los niveles de gamma-glutamyltranspeptidasa en algunos pacientes tratados con quetiapina. Estas elevaciones, por lo general, revirtieron al continuar el tratamiento con el antipsicótico.

(6) Al igual que con otros antipsicóticos que bloquean los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ , la quetiapina puede causar hipotensión ortostática, asociada con mareos, taquicardia y en algunos pacientes, con síncope, en particular durante el período inicial de ajuste de dosis.

(7) Se han reportado muy raros casos de hiperglucemia o exacerbación de diabetes preexistente.

#### Embarazo

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la quetiapina durante el embarazo humano (ver **Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad**). Por lo tanto, la quetiapina sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios esperados justifican los riesgos potenciales.

#### Lactancia

Se desconoce el grado de excreción de quetiapina en la leche humana. En consecuencia, debe recomendarse a las mujeres que eviten la lactancia durante el tratamiento con quetiapina.

#### Uso pediátrico

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de la quetiapina en niños y adolescentes, por lo cual no está aprobado su uso en estos grupos etarios.

#### Uso geriátrico

Al igual que otros antipsicóticos, la quetiapina debe usarse con precaución en personas de edad avanzada, en particular al principio del período de administración (ver POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

#### Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias

Dado que la quetiapina puede ocasionar somnolencia, se deberá aconsejar precaución a los pacientes que operen maquinarias peligrosas, incluidos los automotores.

#### EVENTOS ADVERSOS

En los estudios controlados de corta duración con quetiapina, los eventos adversos más frecuentes y significativos fueron: somnolencia, mareos, sequedad bucal, astenia leve, constipación, taquicardia, hipotensión ortostática y dispepsia.

Al igual que con otros antipsicóticos, el tratamiento con quetiapina se ha asociado a síncope, síndrome neuroléptico maligno, leucopenia, neutropenia y edema periférico.

La incidencia de eventos adversos asociados al tratamiento con quetiapina se presentan en la siguiente tabla, según el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) Grupo de Trabajo III (1995): **ver Tabla 1**.

Al igual que con otros antipsicóticos, el tratamiento con quetiapina puede conducir a un aumento de peso, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento.

Al igual que con otros antipsicóticos, la quetiapina puede causar prolongación del intervalo QTc, pero en estudios clínicos, esto no se asoció con prolongaciones persistentes (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### SOBREDOSIFICACION

En los estudios clínicos, la experiencia disponible acerca de sobredosis con quetiapina es escasa. Se han ingerido dosis estimadas de hasta 20 g, sin que se registraran decesos y los pacientes se recuperaron sin secuelas.

En general, los signos y síntomas comunicados correspondieron a una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del medicamento, es decir, somnolencia, sedación, taquicardia e hipotensión.

No existe un antídoto específico de quetiapina. En casos de intoxicación severa, debe considerarse la posibilidad de que otros medicamentos estén implicados, por lo que se recomienda la aplicación de procedimientos médicos intensivos, tales como establecer y mantener vías respiratorias abiertas, garantizar una oxigenación y ventilación adecuadas y supervisar y apoyar el aparato cardiovascular. Debe mantenerse estrecho control médico hasta que el paciente se recupere. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital General de Niños "**Dr. Ricardo Gutiérrez**"

Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital General de Niños "**Dr. Pedro de Elizalde**"

Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional "**Prof. A. Posadas**"

Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "**Sor María Ludovica**"

Tel.: (0221) 451-5555.

#### PRESENTACIONES

DOMINIUM® 25 mg: envases con 30 comprimidos recubiertos.

DOMINIUM® 100 mg: envases con 30 comprimidos recubiertos.

DOMINIUM® 200 mg: envases con 30 comprimidos recubiertos.

#### CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C.

#### MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

#### ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.

Ante cualquier duda consultar al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha de la última revisión: 01.22.