

# ROSTRUM® XR

## QUETIAPINA



COMPRIIMIDOS RECUBIERTOS  
DE ACCIÓN PROLONGADA

Venta Bajo Receta Archivada (Psicotrópico Lista IV)- Industria Argentina

### Fórmulas

Cada comprimido recubierto de acción prolongada x 50 mg, contiene: QUETIAPINA (como quetiapina fumarato) 50,000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 110,000 mg, lactosa 171,235 mg, povidona K-30 44,600 mg, hidroxipropilmetilcelulosa K4 148,500 mg, estearato de magnesio 7,700 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 3,330 mg, polietilenglicol 6000 1,400 mg, bixido de titanio 3,130 mg, talco 14,150 mg, óxido de hierro amarillo 0,160 mg, óxido de hierro rojo 0,230 mg.

Cada comprimido recubierto de acción prolongada x 200 mg, contiene: QUETIAPINA (como quetiapina fumarato) 200,000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 120,000 mg, lactosa 67,340 mg, povidona K-30 48,800 mg, hidroxipropilmetilcelulosa K4 114,000 mg, estearato de magnesio 8,400 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 4,470 mg, polietilenglicol 6000 1,880 mg, bixido de titanio 4,200 mg, talco 16,350 mg, óxido de hierro amarillo 0,300 mg.

Cada comprimido recubierto de acción prolongada x 300 mg, contiene: QUETIAPINA (como quetiapina fumarato) 300,000 mg. Excipientes: celulosa microcristalina 150,000 mg, lactosa 37,860 mg, povidona K-30 68,500 mg, hidroxipropilmetilcelulosa K4 127,500 mg, estearato de magnesio 10,500 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 5,588 mg, polietilenglicol 6000 2,350 mg, bixido de titanio 5,573 mg, talco 16,688 mg, óxido de hierro amarillo 0,053 mg.

**Acción Terapéutica:** antipsicótico.

**Indicaciones:** ROSTRUM XR es un antipsicótico atípico indicado en:

- **Tratamiento de la esquizofrenia:** Adultos: la eficacia de quetiapina de acción prolongada fue establecida en un estudio de 6 semanas y en otro ensayo de mantenimiento en pacientes con esquizofrenia, así como en otros 3 estudios de 6 semanas de duración.
- **Tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I, sea como monoterapia o como adyuvante con litio o divalproato:** Adultos: la eficacia fue establecida con quetiapina de acción prolongada en un estudio de 3 semanas en pacientes con episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I así como en 2 estudios de 12 semanas con monoterapia y otro estudio de 3 semanas con quetiapina como co-tratamiento en pacientes con episodios maníacos o mixtos asociados con trastorno bipolar I.
- **Tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados con el desorden bipolar:** Adultos: la eficacia fue establecida con quetiapina de acción prolongada en un estudio de 8 semanas en pacientes con desorden bipolar I o II, así como en 2 estudios de 8 semanas con quetiapina en pacientes con trastorno bipolar I o II.
- **Tratamiento de mantenimiento del desorden bipolar I asociado al litio o divalproato:** Adultos: la eficacia fue establecida con quetiapina en 2 estudios de mantenimiento en pacientes con trastorno bipolar I.
- **Tratamiento adyuvante del desorden depresivo mayor (MDD):** Adultos: la eficacia como adyuvante con antidepressivos fue establecida en 2 estudios de 6 semanas en pacientes con MDD que presentaban una respuesta inadecuada al antidepressivo solo.

### Acción Farmacológica

#### Esquizofrenia

Quetiapina es un antipsicótico atípico que actúa sobre una gran variedad de receptores de neurotransmisores. 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>. Quetiapina también muestra una gran afinidad por los receptores histamínicos y adrenérgicos α<sub>1</sub>, con menor afinidad por los receptores adrenérgicos α<sub>2</sub>, y ninguna afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos o los receptores de benzodiazepinas. Quetiapina es activa en las pruebas de actividad antipsicótica, por ejemplo, la prueba de evitación condicionada. Los resultados de estudios en animales de experimentación para predecir el riesgo de síntomas extrapiramidales (SEP) revelaron que quetiapina produce solamente una ligera catalepsia en dosis efectivas para bloquear los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, que quetiapina provoca una disminución selectiva de la despolarización en neuronas dopaminérgicas mesolímbicas A10 versus las nigroestriadas A9 involucradas en la función motora y que quetiapina evidenciaría riesgo mínimo de distonía en monos tratados con neurolepticos. Tres estudios clínicos controlados con placebo, incluido uno en el que se utilizó un rango de dosificación de quetiapina de 75 a 750 mg/día, no se identificó diferencia entre quetiapina y placebo en cuanto a la incidencia

1

(500 mg/kg) o intraperitoneal (100 mg/kg) fueron característicos de un medicamento neuroleptico 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 en la administración repetida

En estudios de dosis múltiples realizados en ratas, perros y monos, quetiapina produjo los efectos esperados de un medicamento antipsicótico sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, sedación con dosis bajas y temblor, convulsiones o postración con la exposición a dosis altas). La hiperoxia, inducida por la actividad antagonista de quetiapina o de sus metabolitos a nivel de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, varió entre especies pero fue más pronunciada en ratas; se observó una variedad de efectos a consecuencia de esto 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 observó hipertrofia de las células foliculares tiroideas y cambios concomitantes de las concentraciones plasmáticas de hormona tiroidea. La pigmentación de distintos tejidos, en particular la tiroidea, 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 evidencias de neutropenia 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 hiperproliferación mamaria. 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.

#### Estudios sobre la reproducción

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. Quetiapina no evidenció efectos teratogénicos.

#### Estudios de mutagénesis

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

**Posología y Modo de administración:** ROSTRUM XR debe administrarse una vez al día, preferentemente por la noche. La dosis inicial recomendada es de 300 mg/día. Se debe titular la dosis dentro de un rango de 400-800 mg/día, dependiendo de la respuesta y tolerancia de cada paciente. Los aumentos de la dosis pueden realizarse en intervalos de 1 día como mínimo y con aumentos de hasta 300 mg/día. La seguridad de las dosis superiores a 800 mg/día no ha sido evaluada en ensayos clínicos. Los comprimidos de ROSTRUM XR deben tragarse enteros, sin partírclos, masticarlos o triturarlos. Se recomienda tomar ROSTRUM XR sin alimentos o con una comida ligera (aproximadamente 300 calorías) (ver "Acción Farmacológica/Farmacocinética").

**Dosificación en Poblaciones Especiales:** debe considerarse una menor velocidad de titulación de la dosis y una dosis efectiva menor en pacientes geriátricos y en pacientes que están debilitados o que tienen predisposición a reacciones hipotensivas (ver "Uso en Poblaciones Específicas y Acción Farmacológica y Farmacocinética").

Cuando esté indicada, la escalación de la dosis debe realizarse con precaución en estos pacientes. Para aquellos pacientes que requieren menos de 200 mg por dosis de ROSTRUM XR durante la titulación inicial, utilizar la formulación de liberación inmediata.

Los pacientes geriátricos que comiencen con la formulación ROSTRUM XR comprimidos recubiertos a razón de 25 mg/día, y la dosis puede aumentarse con incrementos de 25-50 mg/día, dependiendo de la respuesta y tolerancia de cada paciente. Cuando se ha alcanzado una dosis efectiva, se puede pasar al paciente a ROSTRUM XR con una dosis diaria total equivalente (ver "Pacientes que cambian de Comprimidos ROSTRUM a Comprimidos de ROSTRUM XR"). Los pacientes con deterioro hepático deben comenzar con la formulación de

3

de SEP o al uso concomitante de anticolinérgicos. Quetiapina no produce aumentos sostenidos de prolactina. Al finalizar un estudio clínico en el que se evaluó una dosis fija múltiple, 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 clínico comparativo contra clorpromazina y dos contra haloperidol, quetiapina demostró eficacia similar a corto plazo.

#### Manía bipolar

La mediana de la dosis de quetiapina administrada en la última semana a pacientes con respuesta positiva al tratamiento en los tres ensayos de eficacia, fue de aproximadamente 600 mg y el 85% de los pacientes que respondieron al tratamiento estaban en un rango de dosis de 400 a 800 mg/día.

### Farmacocinética

Luego de la administración de quetiapina en dosis múltiples hasta una dosis total diaria de 800 mg, administrada en dosis divididas, la concentración plasmática de quetiapina y N-desaliquetiapina, el principal metabolito activo de la quetiapina, fueron proporcionales a la dosis diaria total. Es predecible la acumulación con dosis múltiples. El área bajo la curva (ABC) y la concentración máxima (C<sub>max</sub>) media estable de la N-desaliquetiapina son de aproximadamente el 21-27% y 46-56%, con respecto a las observadas para la quetiapina. La eliminación de la quetiapina se realiza principalmente mediante metabolismo hepático. La vida media terminal promedio es de aproximadamente 7 horas para la quetiapina y de 9 a 12 horas para la N-desaliquetiapina, dentro del rango clínico de dosificación. Se espera alcanzar concentraciones estables dentro de los dos días de dosificación. No es probable que ROSTRUM XR interfiera con el metabolismo de fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P450.

**Absorción:** el fumarato de quetiapina alcanza las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 6 horas después de la administración. La quetiapina de acción prolongada administrada una vez al día en estado de equilibrio tiene una biodisponibilidad comparable a una droga diaria total equivalente de quetiapina acción prolongada administrada en forma dividida, dos veces al día. Se ha observado que una comida rica en grasas (aproximadamente 800 a 1000 calorías) produce aumentos estadísticamente significativos en la C<sub>max</sub> y el ABC (44% al 52% y del 20% al 22%, respectivamente, para los comprimidos de 50 mg y 300 mg). En comparación, una comida liviana (aproximadamente 300 calorías) no tuvo efecto significativo en la C<sub>max</sub> o el ABC de la quetiapina. Se recomienda que ROSTRUM XR sea ingerido sin alimentos o con una comida liviana (ver "Posología y Modo de Administración").

**Distribución:** la quetiapina se distribuye ampliamente en todo el cuerpo con un volumen aparente de distribución de 10 a 41 kg. Se une en un 83% a las proteínas plasmáticas en concentraciones terapéuticas. In vitro, la quetiapina no afectó la unión de warfarina o diazepam a la albúmina sérica humana. A su vez, ni la warfarina ni el diazepam alteraron la unión de la quetiapina.

**Metabolismo y eliminación:** después de una dosis oral única de 14C-quetiapina, menos del 1% de la dosis administrada fue excretada como droga inalterada, indicando que la quetiapina es altamente metabolizada. Aproximadamente el 73% y 20% de la dosis se recuperó en la orina y heces, respectivamente. De la fracción de dosis promedio de quetiapina libre y de su principal metabolito activo, menos del 5% se excreta en la orina.

La quetiapina es ampliamente metabolizada por el hígado. Las principales vías metabólicas son la sulfoxidación para el metabolito sulfóxido y la oxidación para el metabolito ácido principal; ambos metabolitos son farmacológicamente inactivos. Estudios in vitro que utilizan microsomas de hígado humano revelaron que la isoenzima del citocromo P450 3A4 está involucrada en el metabolismo de la quetiapina a su principal metabolito sulfóxido, aunque inactivo, y a su metabolito activo N-desaliquetiapina.

**Seco:** no existe efecto por sexo sobre la farmacocinética de la quetiapina.

**Raza:** no existe efecto por raza sobre la farmacocinética de la quetiapina.

**Hábito de fumar:** fumar no tiene efecto sobre la clearance oral de la quetiapina.

**Insuficiencia renal:** los pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina [Cl<sub>CR</sub>] = 10-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 8) tuvieron un clearance oral medio un 25% más bajo que los sujetos normales (Cl<sub>CR</sub> > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 8), pero las concentraciones plasmáticas de quetiapina en sujetos con insuficiencia renal severa no mostraron diferencias con respecto a los sujetos normales que recibieron la misma dosis. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes.

**Insuficiencia hepática:** los pacientes con deterioro hepático (n = 8) tuvieron un clearance oral medio de quetiapina un 30% más bajo que los sujetos normales. En 2 de los 8 pacientes con deterioro hepático, el ABC y la C<sub>max</sub> fueron 3 veces más altos que los generalmente observados en sujetos sanos. Debido a que la quetiapina es ampliamente metabolizada por el hígado, se esperan niveles plasmáticos más altos en la población con deterioro hepático, y puede necesitarse un ajuste de la dosificación. (ver "Posología y Modo de Administración").

### Información sobre la seguridad preclínica

#### Estudios de toxicidad aguda

Quetiapina tiene una baja toxicidad aguda. Los hallazgos en ratones y ratas después de la administración oral

2

ROSTRUM comprimidos recubiertos a razón de 25 mg/día. La dosis puede aumentar diariamente con incrementos de 25-50 mg/día hasta una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerancia del paciente. Cuando se ha alcanzado una dosis efectiva, se puede pasar al paciente a ROSTRUM XR con una dosis diaria total equivalente (ver "Pacientes que Cambian de Comprimidos ROSTRUM a Comprimidos de ROSTRUM XR").

La eliminación de quetiapina se vio aumentada en presencia de fenitoína. Pueden requerirse dosis de mantenimiento más altas de quetiapina cuando se coadministra con fenitoína y otros inductores enzimáticos tales como carbamazepina y fenobarbital (ver "Interacciones Medicamentosas").

**Mantenimiento:** si bien no hay cúmulo de evidencia disponible para especificar cuánto tiempo debe permanecer en tratamiento el paciente tratado con ROSTRUM XR, un estudio prolongado con quetiapina de acción prolongada mostró que el fármaco es efectivo para retardar la aparición de recaídas en pacientes estabilizados en dosis de 400 a 800 mg/día durante 16 semanas. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento, así como la dosis adecuada para tal fin.

**Reinicio del Tratamiento en Pacientes Previamente Descontinuados:** si bien no existen datos para especificar el inicio del tratamiento, se recomienda que al comenzar nuevamente la terapia de pacientes que no han tomado ROSTRUM XR por más de una semana, debe seguirse el esquema de dosificación inicial. El reinicio del tratamiento en pacientes que no han tomado ROSTRUM XR por menos de una semana puede no requerir un aumento gradual de la dosis, pudiendo reiniciarse el tratamiento con la dosis de mantenimiento.

**Pacientes que pasan de quetiapina comprimidos de liberación inmediata a quetiapina de acción prolongada:** los pacientes tratados con dosis múltiples de la formulación de comprimidos de liberación inmediata (por ej. 2 a 3 veces por día) pueden pasar a quetiapina de acción prolongada en la dosis diaria total equivalente, tomada una vez por día. Pueden ser necesarios ajustes individuales de la dosificación.

**Pacientes que pasan de otros antipsicóticos a ROSTRUM XR:** no se han recolectado datos de manera sistemática sobre el pasaje de pacientes con esquizofrenia de otro antipsicótico a quetiapina acción prolongada, ni referidos a la administración concomitante de otro antipsicótico. Si bien la discontinuación inmediata del tratamiento antipsicótico previo, puede ser aceptable para algunos pacientes con esquizofrenia, una discontinuación más gradual puede ser la más apropiada para otros. En todos los casos, debe minimizarse el período de administración concomitante de antipsicóticos. Cuando los pacientes con esquizofrenia se pasan de antipsicóticos de depósito a ROSTRUM XR, si fuera apropiado desde el punto de vista médico, iniciar el tratamiento con ROSTRUM XR, en lugar de la próxima inyección programada. Se debe evaluar periódicamente la necesidad de continuar con la medicación administrada para el síndrome extrapiramidal.

### Contraindicaciones:

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

### Advertencias y Precauciones

**Aumento de la mortalidad en pacientes añosos con psicosis relacionada con la demencia:** los pacientes añosos con psicosis relacionadas con la demencia que son tratados con antipsicóticos atípicos presentan un mayor riesgo de muerte en comparación con el placebo. La quetiapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con enfermedades psicóticas relacionadas con la demencia.

**Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio:** los pacientes con trastornos depresivos mayores, tanto adultos como pediátricos, pueden mostrar empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideas y comportamientos suicidas (suicidabilidad) o cambios inusuales en la conducta, sea que tomen o no medicación antidepressiva, pudiendo este riesgo persistir hasta que ocurra una remisión significativa. Si bien el suicidio es un riesgo conocido de los cuadros depresivos, siempre se ha temido que los antidepressivos puedan empeorar la depresión e inducir suicidios en ciertos pacientes durante las fases tempranas del tratamiento. Estudios clínicos de corto plazo realizados en tratamiento de pacientes con algunos antidepressivos aumentaron el riesgo de suicidabilidad en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años) con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. Estos mismos estudios no mostraron aumento de la suicidabilidad en mayores de 24 años, mientras que se observó una reducción en mayores de 65 años.

Se desconoce si el riesgo de suicidabilidad se extiende con el uso prolongado, esto es más allá de varios meses. Sin embargo hay evidencias sustanciales en adultos con depresión demostrando que el uso de antidepressivos puede sobreexponer al riesgo de depresión.

Todos los pacientes con antidepressivos por cualquier indicación deben ser monitoreados apropiadamente para detectar empeoramiento clínico, suicidabilidad, y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los meses iniciales de la terapia, o ante toda variación en la dosis administrada, sea que aumente o disminuya.

Ante toda evidencia de agravamiento clínico o la aparición de suicidabilidad, especialmente si los síntomas son severos, debe comenzar el tratamiento inusual en la historia del paciente se deberá evaluar el cambio del régimen terapéutico, incluyendo la suspensión de la medicación.

4

Los familiares o cuidadores de los pacientes que reciben tratamiento antidepressivo deben ser alertados acerca de la presentación de los cambios antes descriptos, para que los comuniquen de inmediato a los médicos tratantes.

Se deberá prescribir la menor cantidad posible de comprimidos de quetiapina a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

#### Detección de trastornos bipolares

Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. Generalmente se cree que el tratar tales episodios con un antidepressivo puede precipitar un episodio maníaco. Por lo tanto se deberá evaluar cuidadosamente el riesgo potencial de desarrollar un trastorno bipolar, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, depresión y trastorno bipolar, antes de iniciar el tratamiento con un antidepressivo. Debe tenerse en cuenta que la quetiapina está aprobada para tratar la depresión bipolar en el adulto.

#### Accidente cerebrovascular

Los prescriptores deberían considerar cuidadosamente el riesgo de eventos cerebrovasculares antes de tratar cualquier paciente con una historia previa de stroke o de accidente isquémico transitorio. Esta consideración debería también extenderse a otros factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular, incluyendo hipertensión, diabetes, tabaquismo y fibrilación auricular.

#### Hiperlipidemia y Diabetes

En pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo la quetiapina, se han observado casos de hiperlipidemia a veces severa y asociada con coma hiperosmolar, cetoacidosis o muerte. El mecanismo de base en este efecto no es del todo conocido.

Los pacientes diabéticos que inician el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben controlarse regularmente para detectar el agravamiento de su estado metabólico, lo mismo que los pacientes con factores de riesgo para desarrollar diabetes (obesidad, antecedentes familiares).

En algunos casos la hiperlipidemia desaparece cuando se suspenden los antipsicóticos atípicos, aunque en algunos casos algunos pacientes han requerido tratamiento hipolipemiante tras la suspensión de la droga.

**Cataratas:** en estudios efectuados en perros tratados en forma crónica con quetiapina se observó el desarrollo de cataratas, fenómeno que también ha sido observado en algunos pacientes. Por lo tanto deberá evaluarse periódicamente con lámpara de hendidura a los pacientes tratados con quetiapina, al inicio del tratamiento y luego con intervalos de 6 meses.

**Hipotensión:** los estudios clínicos con quetiapina demostraron una disminución dosis dependiente de T4 total y libre de T4 en un 20%, generalmente sin cambios en los niveles de TSH y sin significación clínica. En general la suspensión del tratamiento provocó la desaparición del cuadro.

**Elevación de colesterol y triglicéridos:** En un porcentaje de pacientes esquizofrénicos tratados con quetiapina se observó una elevación de colesterol y triglicéridos por encima de los valores normales que fue significativamente superior al del grupo placebo.

**Hiperproliferación:** en estudios con quetiapina en ratas se observó un aumento en los niveles de prolactina, asociados con el desarrollo de cáncer de mama, fenómeno que no ha sido observado en los estudios clínicos.

**Transaminasas:** en pacientes tratados con quetiapina se ha observado un aumento transitorio, asintomático y reversible de transaminasas (x 3). Esta elevación enzimática se observó usualmente dentro de las primeras tres semanas de tratamiento, retornando a la normalidad aún sin la suspensión del mismo.

**Somnolencia:** la somnolencia fue comúnmente observada en pacientes tratados con quetiapina, sobre todo durante los primeros días de tratamiento. Considerando que la droga puede potencialmente empeorar las habilidades cognitivas y motoras, los pacientes deben ser alertados cuando deban realizar actividades que requieren un estado de alerta preciso (conducir automóviles, operar máquinas riesgosas, etc.).

**Priapismo:** se ha comunicado un caso de priapismo en un paciente tratado con quetiapina. Si bien no se ha demostrado una relación causal directa, otras drogas alta bloqueantes han sido descriptas como productoras de priapismo.

**Temperatura corporal:** los agentes antipsicóticos pueden alterar la capacidad del organismo para reducir la temperatura corporal, lo que puede determinar aumento de la temperatura en condiciones extremas (ejercicio intenso, exposición al calor, deshidratación, medicación anticolinérgica).

**Disfagia:** el uso de drogas antipsicóticas se ha asociado con la disfunción esofágica y la aspiración, sobre todo en pacientes añosos, con el riesgo consiguiente de neumonía aspirativa.

**Síndrome de abstinencia:** la aparición de un síndrome de abstinencia agudo con náuseas, vómitos e insomnio ha sido raramente descrito tras la suspensión brusca de los antipsicóticos atípicos por lo que se recomienda suspender gradualmente la quetiapina.

**Enfermedades cardiovasculares:** ROSTRUM XR debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares conocidas, u otras condiciones que predispongan a la hipotensión. ROSTRUM XR puede producir hipotensión ortostática, probablemente debido a sus propiedades antagonistas, adrenérgicas especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis, lo que es más frecuente en pacientes de edad avanzada. Quetiapina debe ser empleada con particular precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (historia de infarto de miocardio, enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca o alteraciones de la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que predisponen a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, medicación antihipertensiva). En estudios

5

potentes de CYP3A4 (tales como los antimicóticos azólicos y los antibióticos macrólidos).

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

### Reacciones adversas

Incidencia de reacciones adversas emergentes de los tratamientos en ensayos clínicos de quetiapina de acción prolongada con control de placebo de 6 semanas para el tratamiento de la esquizofrenia<sup>1</sup>

Sistema Orgánico/ Termino Preferido	Quetiapina de acción prolongada (n = 951)	Placebo (n = 319)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>		
Boca seca	12%	1%
Constipación	5%	2%
Dispepsia	6%	5%
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>		
Sedación	13%	7%
Somnolencia	12%	4%
Mareo	10%	4%
<b>Trastornos Vasculares</b>		
Hipotensión ortostática	7%	5%

1 Las reacciones para las cuales la incidencia de quetiapina fue igual al, o menor que el, placebo no se enumeran en la tabla, pero incluyeron los siguientes: dolor de cabeza, insomnio y náuseas.

En estos estudios, las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas con el uso de quetiapina de acción prolongada (incidencia del 5% o mayor) y observadas en un porcentaje con quetiapina de acción prolongada al menos dos veces el del placebo fueron boca seca (12%), somnolencia (12%), mareos (10%), y dispepsia (5%).

**Reacciones Adversas que ocurrieron en <5% de los pacientes y fueron consideradas relacionadas con el fármaco (incidencia mayor que el placebo y en concordancia con la farmacología conocida de la clase terapéutica en orden de frecuencia decreciente:** aumento de la frecuencia cardíaca, hipotensión, aumento de peso, temblor, acatisia, aumento del apetito. Considerando que la droga puede potencialmente empeorar las habilidades cognitivas y motoras, los pacientes deben ser alertados cuando deban realizar actividades que requieren un estado de alerta preciso (conducir automóviles, operar máquinas riesgosas, etc.).

**Priapismo:** se ha comunicado un caso de priapismo en un paciente tratado con quetiapina. Si bien no se ha demostrado una relación causal directa, otras drogas alta bloqueantes han sido descriptas como productoras de priapismo.

#### Síntomas Extrapiramidales (SEP)

En los ensayos clínicos con control de placebo de tres grupos para el tratamiento de la esquizofrenia, utilizando dosis entre 300 mg y 800 mg de quetiapina de acción prolongada, la incidencia de cualquier reacción adversa potencialmente relacionada con los SEP fue del 8% para quetiapina de acción prolongada y del 8% para quetiapina (sin evidencia de que está relacionado con la dosis), y del 5% en el grupo tratado con placebo. En estos estudios, la incidencia de las reacciones adversas individuales fue por lo general acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, discinesia, distonía, agitación, y rigidez muscular (ver "Ejemplo baja y no superó el 3% para ningún grupo de tratamiento).

Al finalizar el tratamiento, el cambio medio a partir de los puntajes basales en la puntuación total SAS y la puntuación global BARS fue similar en todos los grupos de tratamiento. El uso de medicamentos anticolinérgicos concomitantes no fue frecuente y fue similar en todos los grupos de tratamiento. La incidencia de los síntomas extrapiramidales estuvo en concordancia con la observada con el perfil de quetiapina en pacientes con esquizofrenia.

#### Signos Vitales y Estudios de Laboratorio

**Cambios en los signos vitales:** la quetiapina se asocia con hipotensión ortostática (ver "Advertencias y Precauciones").

**Aumento de Peso:** en los ensayos clínicos de esquizofrenia con quetiapina de acción prolongada, los porcentajes de pacientes que cumplieron con un criterio de aumento de peso  $\geq$  7% del peso corporal fueron del 10% para quetiapina de acción prolongada en comparación con el 5% para el placebo.

**Cambios de Laboratorio:** la evaluación de los estudios previos a la comercialización de quetiapina sugirió que se asocia con aumentos asintomáticos en TGP y aumentos tanto en el colesterol total como en los triglicéridos

7

clínicos 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 que pueden prolongar el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada.

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

**Discinesia tardía:** como con otros antipsicóticos, es posible que ROSTRUM XR cause discinesia tardía luego de tratamientos prolongados. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o de suspender la administración de ROSTRUM XR.

**Síndrome neuroleptico maligno:** el tratamiento antipsicótico se ha asociado con el síndrome neuroleptico maligno, un síndrome potencialmente mortal caracterizado por hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK). En tal caso, debe suspenderse la administración de ROSTRUM XR y aplicarse un tratamiento médico adecuado.

**Embarazo y Lactancia:** 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" para datos sobre toxicidad reproductiva en animales). Por lo tanto, ROSTRUM XR sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios esperados justifican los riesgos potenciales. 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 ROSTRUM XR.

**Uso pediátrico:** no se ha evaluado su seguridad y eficacia en niños.

**Interacciones:** ver además el apartado "Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción".

El uso concomitante de ROSTRUM XR con inductores de enzimas hepáticas, tales como carbamazepina, puede reducir considerablemente la exposición sistémica a quetiapina. Según la respuesta clínica, puede ser necesario considerar la posibilidad de aumentar la dosis de ROSTRUM XR cuando se lo administra concomitantemente con un inductor de enzimas hepáticas.

Durante