

Kemoter® 25 mg

Kemoter® 100 mg

Kemoter® 200 mg

Quetiapina Fumarato



Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de **Kemoter®** 25 mg contiene: Quetiapina (como Fumarato) 25,00 mg. Excipientes: polivinilpirrolidona; lactosa; almidón glicolato de sodio; celulosa microcristalina; ácido fumarico; talco; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa; dióxido de titanio; polietilenglicol; óxido de hierro amarillo; óxido de hierro rojo.

Cada comprimido recubierto de **Kemoter®** 100 mg contiene: Quetiapina (como Fumarato) 100,00 mg. Excipientes: polivinilpirrolidona; almidón glicolato de sodio; celulosa microcristalina; ácido fumarico; talco; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa; lactosa; dióxido de titanio; polietilenglicol; óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido recubierto de **Kemoter®** 200 mg contiene: Quetiapina (como Fumarato) 200,00 mg. Excipientes: polivinilpirrolidona; lactosa; almidón glicolato de sodio; celulosa microcristalina; ácido fumarico; talco; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa; dióxido de titanio; polietilenglicol; óxido de hierro amarillo.

Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene Lactosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico. Código ATC: N05AH04

INDICACIONES

Kemoter® está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia y de episodios maníacos asociados al trastorno bipolar.

Episodios maníacos asociados a enfermedad bipolar

Quetiapina está indicada para el tratamiento de los episodios de manía agudos asociados con enfermedad bipolar tipo 1, ya sea como monoterapia o terapia concomitante al litio o divalproato.

La eficacia de **Kemoter®** en manía bipolar aguda no ha sido sistemáticamente evaluada por más de 12 semanas en monoterapia y 3 semanas en terapia combinada.

Por lo tanto el médico que elige Quetiapina por períodos prolongados de tiempo debe periódicamente reevaluar los riesgos a largo plazo y los beneficios de la droga para el paciente individual.

Esquizofrenia

Quetiapina está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia.

La eficacia de Quetiapina a largo plazo, es decir durante más de 6 semanas no ha sido sistemáticamente evaluada. Por lo tanto el médico que elige usar Quetiapina por períodos prolongados debe periódicamente reevaluar la utilidad de la droga a largo plazo para el paciente individual.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Esquizofrenia

Quetiapina es un antipsicótico atípico, que interactúa con una gran variedad de receptores de neurotransmisores. Quetiapina muestra una mayor afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT₂) que por los dopaminérgicos D₁ y D₂. Quetiapina también muestra una gran afinidad por los receptores histaminérgicos y adrenérgicos α_2 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. Quetiapina no produce aumentos sostenidos de prolactina.

Propiedades Farmacocinéticas

La Quetiapina evidencia 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. La administración con alimentos no afecta considerablemente la biodisponibilidad de Quetiapina. La vida media de eliminación de Quetiapina es de aproximadamente 7 horas. Quetiapina se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 83%.

Los estudios clínicos han demostrado que Quetiapina es efectiva cuando se la administra dos 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 5HT₂ y D₂ se mantienen hasta 12 horas después de administrada la dosis de Quetiapina.

La farmacocinética de 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 Quetiapina disminuyó en aproximadamente un 25% en sujetos con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/minuto/1,73m²) y en sujetos con insuficiencia hepática/cirrosis alcohólica estable, pero los valores individuales de depuración se encuentran dentro del rango observado en individuos normales.

Quetiapina se metaboliza ampliamente, ya que después de la administración de Quetiapina marcada radioactivamente, 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 radioactividad se excreta en la orina y el 21% en las heces. Las investigaciones in vitro establecieron que la CYP3A4 es la principal enzima del citocromo P450 que interviene en el metabolismo de Quetiapina.

Se determinó que 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 habitualmente efectiva de 300 a 450 mg al 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.

POSOLÓGIA Y DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Kemoter® debe administrarse dos veces al día, con o sin alimentos.

Manía bipolar

La dosis usual cuando se utiliza como monoterapia o terapia combinada (con litio o divalproato) de **Kemoter®**, debe ser iniciada con dosis de 100 mg/día en dos tomas diarias el día 1, aumentando a 400 mg/día el día 4, con incrementos de hasta 100 mg/día dividido en 2 dosis.

Es decir, día 1: 100 mg (día 2); 200 mg (día 3); 300 mg y 400 mg para el Día 4. Los ajustes de la dosificación posteriores hasta 800 mg/día en el día 6 deben ser en aumentos de no más de 200 mg por día. Puede ajustarse la dosis 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.

La seguridad de las dosis superiores a 800 mg no ha sido evaluada.

Esquizofrenia

La dosis diaria total durante los primeros cuatro días de tratamiento es de 50 mg, con incrementos de 25-50 mg, dos o tres veces al día en el segundo y tercer día según tolerancia, a un rango de dosis de 300-400 mg/día el cuarto día administrada en 2 o 3 tomas.

(día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4).

A partir del cuarto día, los ajustes de dosis de 25-50 mg/dos veces al día, si están indicados, deben realizarse a intervalos no menores de 2 días, para lograr niveles adecuados, que se alcanzan aproximadamente en 1-2 días en el paciente típico.

La eficacia en esquizofrenia fue demostrada en un rango de dosis de 150-750 mg/día.

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

Pacientes de edad avanzada

Al igual que otros antipsicóticos, **Kemoter®** 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 **Kemoter®** 25 mg/día.

La dosis se debe aumentar diariamente, en incrementos de 25 a 50 mg, hasta alcanzar la dosis efectiva, la cual probablemente será menor que la empleada en pacientes más jóvenes.

Niños y adolescentes

No se han evaluado la seguridad y la eficacia de **Kemoter®** en niños y adolescentes.

Compromiso renal y hepático

El clearance oral de Quetiapina se reduce aproximadamente un 25% en los pacientes con compromiso renal o hepático. Quetiapina es metabolizada extensamente 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 **Kemoter®** 25 mg/día. La dosis se debe aumentar diariamente, en incrementos de 25 a 50 mg, hasta alcanzar la dosis efectiva.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Aumento de la Mortalidad en Ancianos con Psicosis relacionada a Demencia

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con drogas antipsicóticas atípicas están en riesgo incrementado de muerte.

Quetiapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia.

Empeoramiento Clínico y Riesgo Suicida

Los pacientes (adultos y pediátricos) con síndrome depresivo mayor, pueden experimentar empeoramiento de su depresión y/o emergencia de ideación suicida y conducta suicida (suicidabilidad) o cambios inusuales en su conducta, estén o no bajo tratamiento antidepresivo, y este riesgo puede persistir hasta que la remisión significativa ocurra.

El suicidio es un riesgo conocido en depresión y ciertos desórdenes psiquiátricos, y estos desórdenes por sí mismos son los mayores predictores de suicidio.

Los antidepresivos, podrían jugar un rol en la emergencia de suicidabilidad, en ciertos pacientes durante la fase temprana de tratamiento.

Ensayos clínicos de terapéutica a corto plazo randomizados controlados de drogas antidepresivas selectivas inhibitorias de la recaptación de serotonina versus placebo, mostraron que estas drogas aumentan el riesgo de pensamiento y conducta suicida (suicidabilidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (edades 18-24) con enfermedad depresiva mayor y otros desórdenes psiquiátricos.

Estudios de terapéutica a corto plazo no mostraron un incremento en el riesgo de suicidabilidad con antidepresivos comparados a placebo en adultos mayores de 24 años. Existe una reducción del riesgo de suicidabilidad con antidepresivos comparados con placebo en adultos mayores de 65 años o más.

En estudios randomizados controlados en adolescentes y adultos con Depresión Mayor y otros desórdenes psiquiátricos, se observó una considerable diferencia en el riesgo absoluto de suicidabilidad entre drogas, pero una tendencia al incremento en pacientes jóvenes para la mayoría de las drogas estudiadas.

Se describieron diferencias en el riesgo absoluto de suicidabilidad en las diversas indicaciones con la mayor incidencia en Depresión Mayor.

No ocurrieron suicidios en población pediátrica. Se describieron suicidios en ensayos de adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a cualquier conclusión acerca del efecto de la droga sobre el suicidio.

Se desconoce si el riesgo de suicidabilidad se extiende a largo plazo, más allá de varios meses. Sin embargo hay sustancial evidencia de estudios placebo controlados randomizados en mantenimiento en adultos con depresión mayor que el uso de antidepresivos puede demorar la recurrencia de depresión.

Todos los pacientes tratados con antidepresivos para cualquier indicación deben ser monitoreados apropiadamente y observados estrechamente por signos o síntomas de empeoramiento clínico, suicidabilidad y cambios inusuales en la conducta, especialmente durante los primeros meses iniciales de un curso terapéutico de la droga, o en el momento del cambio de dosis ya sea incremento o descenso.

Los siguientes síntomas, ansiedad, agitación, ataque de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatía, hipomanía y manía, han sido reportados en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos para Depresión Mayor como así también para otras indicaciones, ambas psiquiátricas y no psiquiátricas. Aunque una relación causal entre la emergencia de tales síntomas y el empeoramiento de depresión y/o la emergencia de impulsos suicidas no ha sido establecida, hay preocupación de que tales síntomas puedan representar suicidabilidad emergente.

Se debe considerar cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en pacientes cuya depresión empeora o quienes están experimentando suicidabilidad emergente o síntomas que pueden ser precursores de depresión o suicidabilidad, especialmente si estos síntomas son severos, abruptos al inicio o no estaban presentes en los síntomas iniciales del paciente.

Los familiares y cuidadores de pacientes que están siendo tratados con antidepresivos para Depresión Mayor y otras indicaciones, ambas psiquiátricas y no psiquiátricas, deben ser alertados acerca de la necesidad de monitorear a los pacientes por la emergencia de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en la conducta y los otros síntomas descriptos, como así también emergencia de suicidabilidad y reportar tales síntomas inmediatamente a los profesionales de la salud. Tal monitoreo debe incluir observación diaria de sus familias y cuidadores a cargo.

La prescripción de **Kemoter®**, debe ser realizada (escrita por el médico) por la menor cantidad de comprimidos consistente con el buen manejo del paciente con el objeto de reducir el riesgo de sobredosis.

Screening de pacientes para enfermedad Bipolar

Un episodio depresivo mayor puede ser la manifestación inicial de enfermedad bipolar.

Existe la posibilidad (aunque no está establecida en ensayos clínicos) de que al tratar tales episodios con antidepresivos solos pueda incrementar la probabilidad de precipitación de un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo para enfermedad bipolar.

Si cualquiera de los síntomas descriptos antes, representan una conversión es un tema no conocido aún. Sin embargo, antes de iniciar un tratamiento con antidepresivos, los pacientes con síntomas depresivos deben ser adecuadamente analizados para determinar si están en riesgo de enfermedad bipolar, tal screening debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo una historia familiar de suicidio, enfermedad bipolar y depresión.

Kemoter® está aprobada para su uso en el tratamiento de depresión bipolar.

Hiperglucemia y Diabetes Mellitus

Hiperglucemia: en algunos casos extrema y asociada con cetacidosis o coma hiperosmolar o muerte, fue reportada en pacientes con antipsicóticos atípicos, incluyendo Quetiapina. La relación entre drogas antipsicóticas atípicas y anomalías de la glucosa es complicada por la posibilidad de un incremento del riesgo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y el incremento de la incidencia de diabetes en la población general. La relación entre el uso de drogas antipsicóticas atípicas y efectos adversos relacionados a los antipsicóticos, no está completamente entendida.

Sin embargo estudios epidemiológicos, sugieren un incremento del riesgo de hiperglucemia emergente al tratamiento y reacciones adversas tratadas con los antipsicóticos atípicos.

El riesgo definitivamente establecido para hiperglucemia como efecto adverso relacionado en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos no está establecido.

Los pacientes con diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comienzan tratamiento con antipsicóticos atípicos, deben ser monitoreados regularmente por empeoramiento del control de la glucosa. Pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus (ej. obesidad, historia familiar de diabetes), quienes inician tratamiento con antipsicóticos, deben tener un dosaje de glucosa en ayunas al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento.

Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos, debe ser monitoreado por síntomas de hiperglucemia, incluyendo poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con drogas antipsicóticas deben realizarse un dosaje de glucosa.

En algunos casos, la hiperglucemia ha resultado con la discontinuación del antipsicótico, sin embargo algunos pacientes requieren tratamiento anti-diabético a pesar de la discontinuación de la droga.

Síndrome Neuroleptico Maligno

Se ha reportado un complejo sintomático potencialmente fatal llamado síndrome neuroleptico maligno, en asociación con la administración de drogas antipsicóticas, incluyendo Quetiapina.

Las manifestaciones clínicas del síndrome neuroleptico maligno son hiperpirexia, rigidez muscular, esteo mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso irregular, taquicardia, alteración de la presión sanguínea, diaforesis y distirmita cardíaca). Síntomas adicionales pueden incluir creatinofosfina elevada, rabdomiolisis y fallo renal agudo.

La evaluación diagnóstica de pacientes con este síndrome es complicada. Es importante excluir condiciones médicas con presentación clínica similar al síndrome neuroleptico maligno (ej. neumonía, infección sistémica). Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad colinérgica central, golpe de calor, fiebre por drogas y patología del sistema nervioso central.

El manejo médico del síndrome neuroleptico maligno incluye: 1) discontinuación inmediata de las drogas antipsicóticas y otras drogas no esenciales con la terapia actual, 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico y 3) tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante, para lo cual existe tratamiento disponible. No hay acuerdo general acerca del fármaco específico para el síndrome neuroleptico maligno.

Si un paciente requiere tratamiento con drogas antipsicóticas, luego de la recuperación del síndrome neuroleptico maligno, la reintroducción potencial de la terapia con drogas, debe ser cuidadosamente considerada. El paciente debe ser cuidadosamente monitoreado, teniendo en cuenta que se han reportado recurrencias del síndrome neuroleptico maligno.

Disinesia tardía

Como con otros antipsicóticos, es posible que **Kemoter®** cause disinesia tardía luego de tratamientos prolongados. Las disinesias tardías son movimientos irreversibles, involuntarios discineticos que pueden desarrollarse en pacientes con drogas antipsicóticas.

La prevalencia de este síndrome es más alta en ancianos, especialmente mujeres ancianas. Es difícilso predecir que paciente podría desarrollar este síndrome.

El riesgo de desarrollar disinesia tardía y la probabilidad que sea irreversible, podría estar relacionado con la duración del tratamiento y la dosis acumulativa de drogas antipsicóticas administradas al paciente.

Sin embargo se han descrito disinesias tardías, después de tratamientos breves y en bajas dosis.

No existe un tratamiento establecido para las disinesias tardías, aunque el síndrome puede remitir, parcial o completamente, si el tratamiento antipsicótico es suspendido.

El tratamiento antipsicótico, por sí solo, puede enmascarar los signos y síntomas del síndrome.

Dadas estas consideraciones, Quetiapina, debe ser prescrita de modo tal que minimice la ocurrencia de disinesia tardía. El tratamiento con antipsicóticos crónicos, debe ser reservado para pacientes que sufren enfermedad crónica que (1) es conocida la respuesta a los antipsicóticos y (2) para quien una alternativa, igualmente efectiva, pero potencialmente más segura está disponible o es apropiada. En pacientes que no requieren tratamiento crónico, la menor dosis y la más corta duración de tratamiento producen una respuesta clínica satisfactoria.

Se debe valorar periódicamente la necesidad de tratamiento continuo. Si los signos y síntomas de disinesia tardía

aparecen en pacientes tratados con Quetiapina, se debe considerar la discontinuación de la droga. Sin embargo algunos pacientes pueden requerir el tratamiento, a pesar de la presencia del síndrome.

Hipertensión Ortostática

Kemoter® puede inducir hipertensión ortostática asociada con somnolencia, taquicardia y en algunos pacientes síncope, especialmente durante el período de titulación de la droga, probablemente reflejando sus propiedades antagonistas α_1 adrenérgicas.

Kemoter® debe ser utilizada con particular precaución, en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (historia de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que pueden predisponer pacientes a hipertensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicación antihipertensiva).

El riesgo de hipertensión ortostática y síncope puede ser minimizado limitando la dosis inicial a 25 mg dos veces por día. Si la hipertensión ocurre durante la titulación de la droga, se debe continuar con la dosis previa al esquema de titulación apropiada.

Leucopenia, Neutropenia, Agranulocitosis

Pacientes con neutropenia deben ser cuidadosamente monitoreados por la presencia de fiebre, u otros síntomas o signos de infección y tratados con urgencia, si tales síntomas o signos ocurren. Los pacientes con severa neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 1000/mm³), deben discontinuar **Kemoter**® y realizar el seguimiento del hemograma hasta su recuperación.

Cataratas

El desarrollo de cataratas fue observado en asociación con el tratamiento con Quetiapina en estudios de experimentación animal con perros. Se han observado cambios en pacientes durante el tratamiento prolongado, pero una relación causal no ha sido definitivamente establecida. Sin embargo se aconseja una evaluación oftalmológica antes del inicio de tratamiento y periódicamente cada 6 meses durante el tratamiento crónico.

Convulsiones

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

Al igual que con otros antipsicóticos, Quetiapina debe ser cuidadosamente utilizada en pacientes con historia de convulsiones y con condiciones que pueden disminuir el umbral convulsivo como la enfermedad de Alzheimer. Las condiciones que disminuyen el umbral convulsivo pueden ser más prevalentes en poblaciones de 65 años o mayores.

Hipotiroidismo

Ensayos clínicos con Quetiapina demostraron una disminución relacionada a la dosis en la triiodotironina libre (T₃) aproximadamente de 20% en el pico más alto del rango terapéutico y la máxima en las dos a cuatro semanas iniciales de tratamiento y mantenimiento sin adaptación o progresión durante la terapia crónica.

Generalmente estos cambios no eran de significación clínica y TSH estaba inmodificada en la mayoría de los pacientes y los niveles de tiroglobulina no se modificaron.

En la mayoría de los casos, el cese del tratamiento con Quetiapina fue asociado a una reversión de los efectos en la T₃ libre y total, independientemente de la duración del tratamiento.

Niños y adolescentes: la seguridad y efectividad a Quetiapina no ha sido establecida en pacientes pediátricos y Quetiapina no está aprobada para pacientes menores de 18 años.

Hiperprolactinemia

En ensayos clínicos de Quetiapina en adultos, la incidencia de desvíos en los niveles de prolactina a valores clínicamente significativos ocurrieron en 3,6% de pacientes tratados con Quetiapina comparados con 2,6% de placebo.

Niños y adolescentes: la seguridad y eficacia de Quetiapina no ha sido establecida en pacientes menores de 18 años. Al igual que otras drogas que antagonizan los receptores de dopamina D₂, Quetiapina eleva los niveles de prolactina en algunos pacientes y la elevación puede persistir durante la administración crónica.

Hiperprolactinemia, independientemente de la etiología puede suprimir el eje hipotalámico GnRH resultando en reducción de la secreción gonadotrofica pituitaria. Esto, podría inhibir la función reproductiva, afectando la esteroidogénesis gonadal en pacientes varones y mujeres.

Galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia han sido reportadas en pacientes recibiendo compuestos que elevan la prolactina. Hiperprolactinemia a largo plazo cuando se asocia con hipogonadismo puede conducir a una disminución de la densidad ósea en mujeres y hombres.

Estudios de investigación in cultivos celulares indican que aproximadamente un tercio de los cánceres humanos son prolactina dependientes in vitro, un dato de potencial importancia si la prescripción de estas drogas es considerada en un paciente con cáncer de mama diagnosticado previamente.

No hay ensayos clínicos ni estudios epidemiológicos a la fecha que muestren una asociación entre administración crónica de esta clase de drogas y tumorigénesis en humanos, pero la evidencia disponible es limitada para ser definitivamente concluyente.

Elevación de transaminasas

Elevaciones reversibles, transitorias y asintomáticas en las transaminasas séricas (primariamente la ALT), han sido reportadas.

Estas elevaciones de las enzimas hepáticas, generalmente ocurren dentro de las primeras 3 semanas de tratamiento con la droga y se normalizan a los valores basales previos al estudio y bajo tratamiento con la droga. En depresión bipolar, la proporción de pacientes con elevación de transaminasas > 3 veces el límite superior del rango de referencia normal en ensayos placebo controlado de ocho semanas fue de 1% para Quetiapina vs. 2% para placebo.

Enfermedades cardiovasculares

Kemoter® debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares conocidas, u otras condiciones que predisponen a la hipertensión. **Kemoter**® puede producir hipertensión ortostática, especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis, esto es más frecuente en pacientes de edad avanzada que en pacientes más jóvenes. En estudios 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 de los cuales se sabe que pueden prolongar el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Interferencia con la performance cognitiva y motora

Teniendo en cuenta que la somnolencia es un efecto adverso reportado a Quetiapina, se debe advertir a los pacientes el riesgo de somnolencia, especialmente durante el 3-5 día de la dosis inicial de titulación. Se debe tener precaución, acerca de realizar cualquier actividad, que requiera alerta mental tal como manejar un vehículo u operaciones riesgosas, hasta estar razonablemente seguros que la terapia con Quetiapina no los afecta adversamente.

Priapismo

No se ha establecido una relación causal entre el uso de Quetiapina, como con otras drogas que tienen efecto bloqueante α adrenérgico y que inducen priapismo.

Es posible que Quetiapina pueda compartir esta propiedad. El priapismo severo puede requerir intervención quirúrgica.

Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido la pérdida del control en la reducción de la temperatura corporal total a los agentes antipsicóticos. No existen reportes referentes a Quetiapina.

Se sugiere advertir a los profesionales que prescriben Quetiapina, sobre quienes pueden experimentar condiciones que contribuyan a la elevación de la temperatura corporal, por ejemplo ejercicio extenuante, exposición a calor extremo, tratamiento coexistente con medicación anticolinérgica o estar en estado de deshidratación.

Disgasia

La dismorfología esofágica y la aspiración han sido asociadas con el uso de drogas antipsicóticas. La neumonía aspirativa es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes ancianos, en particular aquellos con demencia por Alzheimer avanzada y otras drogas antipsicóticas debieran ser usadas cuidadosamente en pacientes con riesgo de neumonía aspirativa.

Suicidio

La posibilidad de intento suicida es inherente al desorden bipolar o al esquizofrenia y la supervisión estrecha del tratamiento con drogas debe ser realizada en pacientes de alto riesgo.

La prescripción de Quetiapina debe ser realizada para la menor cantidad de la droga con el objeto de un buen manejo, destinado a reducir el riesgo de sobredosis.

Uso en pacientes con Enfermedades concomitantes

Quetiapina no ha sido evaluada o utilizada en pacientes con historia de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Teniendo en cuenta el riesgo de hipertensión ortostática con Quetiapina se debe tener precaución en pacientes cardíacos.

Suspensión de la droga

Los síntomas de suspensión abrupta de la droga, tales como náuseas, vómitos e insomnio han sido descriptos raramente, posterior al cese abrupto de las drogas antipsicóticas atípicas, incluyendo Quetiapina. Se aconseja la suspensión gradual de la droga.

ABUSO Y DROGADEPENDENCIA

Quetiapina ha sido sistemáticamente estudiada, en animales o humanos, por el potencial de generar abuso, tolerancia o dependencia psíquica.

Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente si existe historia de abuso de drogas y tales pacientes deben ser observados estrechamente por signos de uso no adecuado o abuso de Quetiapina, ej.: desarrollo de tolerancia, incremento de dosis, o conductas de búsqueda de la droga.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El uso concomitante de **Kemoter**® 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 **Kemoter**® cuando se lo administra concomitantemente con un inductor de enzimas hepáticas.

Durante la administración concomitante de fármacos inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como los antimicóticos azólicos y los antibióticos macrólidos), las concentraciones plasmáticas de Quetiapina pueden ser significativamente mayores a las observadas en los estudios clínicos. En consecuencia, se deberán administrar dosis inferiores de

Kemoter®. Se deberá considerar especialmente a los pacientes ancianos o debilitados. La relación riesgo-beneficio requiere consideración individual para cada paciente.

En vista de que los efectos fundamentales de Quetiapina se ejercen sobre el sistema nervioso central, debe tenerse precaución al combinar **Kemoter**® con medicamentos de acción central y con alcohol. Cuando se administró Quetiapina en forma concomitante con litio, no se modificó la farmacocinética de este último. La farmacocinética de Quetiapina no fue alterada en forma significativa al ser administrada con los antipsicóticos risperidona o haloperidol. Sin embargo, administrar Quetiapina con tiaridazina causó aumento en la depuración de Quetiapina. Quetiapina no dio lugar a una inducción de los sistemas de enzimas hepáticas que intervienen en el metabolismo de la antihipina.

Se deberá tener en cuenta que la dosis diaria máxima recomendada de **Kemoter**® es 750 mg/día y que 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 otro inductor de las enzimas microsomas, fenitoína, también provocó aumentos de la depuración de Quetiapina. En pacientes que reciben en forma concomitante **Kemoter**® y fenitoína u otros inductores de las enzimas hepáticas (por ej.: carbamazepina, barbitúricos, rifampicina) puede ser necesario disminuir las dosis de **Kemoter**® para mantener el control de los síntomas psicóticos. Al contrario, puede ser necesario aumentar la dosis de **Kemoter**® 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 después de la administración concomitante con cimetidina, conocido inhibidor de las enzimas del P450.

La farmacocinética de Quetiapina no fue significativamente modificada al ser administrada simultáneamente con los antidespresivos imipramina (conocido inhibidor de la enzima CYP2D6) o fluoxetina (conocido inhibidor de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6). No obstante, se recomienda precaución al administrar **Kemoter**® concomitantemente con inhibidores 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 no se alteraron.

Embarazo y lactancia

No se han establecido la seguridad y la eficacia de **Kemoter**® durante el embarazo humano.

Por lo tanto, **Kemoter**® 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 **Kemoter**®.

Efecto sobre la capacidad para conducir un vehículo u operar maquinaria

Dado que **Kemoter**® puede ocasionar somnolencia, se deberá aconsejar precaución a los pacientes que operen maquinaria peligrosa, incluidos los automotores.

En los estudios controlados de corta duración con Quetiapina, los eventos adversos más frecuentes y significativos fueron: somnolencia (17,5%), mareos (10%), constipación (9%), hipertensión ortostática (7%), sequedad bucal (7%) y alteración de las enzimas hepáticas (6%).

Los siguientes eventos adversos ocurrieron en al menos el 1%, y superior a placebo, de los pacientes tratados con Quetiapina

Generales: cefalea. Astenia. Dolor abdominal. Dolor de espalda. Fiebre. Dolor torácico.

Cardiovasculares: hipertensión ortostática. Taquicardia. Hipertensión.

Digestivas: constipación. Sequedad bucal. Dispepsia. Diarrea. Aumento de γ -GT.

Hematológicas: leucopenia.

Trastornos metabólicos y nutricionales: aumento de TGP. Aumento de TGO. Aumento de peso.

Musculoesqueléticas: mialgia.

Sistema nervioso: somnolencia. Mareos. Ansiedad.

Sistema respiratorio: rinitis.

Piel y faneras: rash, piel seca.

Sentidos especiales: dolor de oído.

Urogenitales: infección del tracto urinario.

Los eventos adversos cuya incidencia con Quetiapina fue igual o menor que con placebo incluyeron los siguientes: Dolor, infección, hostilidad, lesiones accidentales, hipertensión, náusea, vómito, agitación, insomnio, nerviosismo, acatasia, hipertonía, temblor, depresión, parestesia, faringitis, ambliploia. Los pacientes pueden tener más de un suceso adverso.

Kemoter® se puede asociar con astenia, rinitis y dispepsia leves.

Al igual que con otros antipsicóticos, **Kemoter**® puede conducir a un aumento de peso limitado, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento. Como otros antipsicóticos que bloquean los receptores adrenérgicos α_2 , **Kemoter**® puede causar hipertensión ortostática, asociada con mareo, taquicardia y en algunos pacientes, con síncope, en particular durante el período inicial de ajuste de la dosis. Se han comunicado casos raros de priapismo en pacientes tratados con Quetiapina.

Al igual que con otros antipsicóticos, se han informado casos raros de un posible síndrome maligno neuroléptico en pacientes tratados con Quetiapina.

Como con otros antipsicóticos, se han observado leucopenia y/o neutropenia en pacientes tratados con Quetiapina. No se reportaron casos de neutropenia severa persistente o de agranulocitosis en los estudios clínicos controlados con Quetiapina. La resolución de la leucopenia y/o la neutropenia se produjo tras la suspensión del tratamiento con Quetiapina. Entre los posibles factores de riesgo para leucopenia y/o neutropenia se incluye un bajo recuento de fármacos. Ocasionalmente se ha observado eosinofilia.

Como con otros antipsicóticos, se han reportado casos raros de edema periférico en pacientes tratados con Quetiapina. Muy raramente, se han reportado casos de hipersensibilidad, incluso angioedema.

Se han registrado aumentos asintomáticos de las concentraciones séricas de transaminasas (TGO, TGP) o γ -GT en algunos pacientes tratados con Quetiapina. Estos aumentos generalmente fueron reversibles sin que fuera necesario interrumpir el tratamiento. Durante el tratamiento con Quetiapina, se han observado aumentos limitados de los niveles de triglicéridos y de colesterol total medidos sin ayuno previo.

El tratamiento con Quetiapina produjo ligeros disminuciones relacionadas con la dosis de los niveles de hormonas tiroideas, en particular T₄ total y T₄ libre. La disminución de 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 se observó evidencia de cambios significativos en la concentración de TSH a lo largo del tratamiento. En casi todos los casos, la interrupción del tratamiento con Quetiapina se asoció con reversión de los efectos sobre T₄ total y libre, independientemente de la duración del tratamiento.

Al igual que con otros antipsicóticos, **Kemoter**® puede causar prolongación del intervalo de QTc, pero en estudios clínicos, esto no se asoció con aumentos persistentes.

SOBREDOSIS

En los estudios clínicos la experiencia disponible acerca de sobredosis con Quetiapina es escasa. Se han ingerido dosis estimadas de hasta 20 g; no se registraron decesos y los pacientes se recuperaron sin secuelas.

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

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 sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-666/2247.

- Hospital de Niños Pedro Elizalde. Tel.: (011) 4300-2115.

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

- Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532.

ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15°C y 30°C en su envase original.

PRESENTACIÓN

Kemoter® 25: envases conteniendo 10 y 30 comprimidos recubiertos.

Kemoter® 100: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Kemoter® 200: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No 55.152.

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 | elea.com

“El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso

en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes.”

Fecha de última revisión: Agosto/2009.

506416-01 1-ep-ep



Elea