

7. Se observó un aumento de la tasa de disfgia con quetiapina en relación a placebo solamente en los ensayos dñicos en depresión bipolar.
8. Basado en un aumento >7% del peso corporal desde el valor inicial. Se produce predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.
9. Se han observado, más frecuentemente en ensayos dñicos en fase aguda, controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron los síntomas de discontinuación, los siguientes síntomas de retirada: insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo, e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente después de una semana de interrupción.
10. Triglicéridos ≥200 mg/dL (≥2,258 mmol/L) (pacientes ≥18 años de edad) o ≥150 mg/dL (≥1,694 mmol/L) (pacientes <18 años de edad) en al menos una ocasión.
11. Colesterol ≥240 mg/dL (≥6,2064 mmol/L) (pacientes ≥18 años de edad) o ≥200 mg/dL (≥5,172 mmol/L) (pacientes <18 años de edad) en al menos una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol LDL de ≥30 mg/dL (≥0,769 mmol/L). El cambio medio en los pacientes que tuvieron este aumento fue de 41,7 mg/dL (±1,07 mmol/L).
12. Véase el texto más abajo.
13. Plaquetas ≤100 x 10⁹/L en al menos una ocasión.
14. Basado en los acontecimientos adversos de los ensayos dñicos las notificaciones de aumento de creatinfosfosina en sangre no se asociaron con el síndrome neuroléptico maligno.
15. Niveles de prolactina (pacientes >18 años de edad): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) en varones; >30 µg/L (>1304,34 pmol/L) en mujeres en cualquier momento.
16. Podría dar lugar a caídas.
17. Colesterol HDL: <40 mg/dL (1,025 mmol/L) en varones; <50 mg/dL (1,282 mmol/L) en mujeres en cualquier momento.
18. Incidencia de pacientes que presentan un cambio del QTc de <450 mseg a ≥450 mseg con un aumento de ≥30 mseg. En los ensayos con quetiapina, controlados con placebo, el cambio medio y la incidencia de pacientes que presentan un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.
19. Cambio de >132 mmol/L a ≤132 mmol/L en al menos una ocasión.
20. Se han notificado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con quetiapina o poco después de la interrupción del tratamiento.
21. Ver Mecanismo de acción.
22. Se produjo una disminución de hemoglobina a ≤13 g/dL (8,07 mmol/L) en varones, a ≤12 g/dL (7,45 mmol/L) en mujeres, al menos en una ocasión, en el 11% de los pacientes con quetiapina en todos los ensayos incluidos los períodos de extensión abiertos. Para estos pacientes, la disminución máxima media de hemoglobina en cualquier momento fue de -1,50 g/dL.
23. Estas notificaciones se produjeron a menudo en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.
24. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista dñico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como <0,8 LLN (pmol/L) y el cambio en TSH es >5 mIU/L en cualquier momento.
25. Basado en el aumento de la tasa de vómitos en los pacientes ancianos (≥65 años de edad).
26. Basado en el cambio en los neutrófilos desde ≥1,5 x 10⁹/L en el momento basal hasta <0,5 x 10⁹/L en cualquier momento durante el tratamiento y basado en los pacientes con neutropenia grave (<0,5 x 10⁹/L) e infección en todos los ensayos dñicos con quetiapina.
27. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista dñico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los eosinófilos se definen como >1 x 10⁹ células/L en cualquier momento.
28. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista dñico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los glóbulos blancos se definen como ≤3 x 10⁹ células/L en cualquier momento.
29. Basado en informes de acontecimientos adversos del síndrome metabólico de todos los ensayos dñicos con quetiapina.
30. En algunos pacientes, se observó en estudios dñicos un empeoramiento de más de uno de los factores metabólicos de peso, glucosa en sangre y lípidos.
31. Ver Fertilidad, embarazo y lactancia.
32. Podría ocurrir al inicio del tratamiento o próximo a éste y estar asociada a hipotensión y/o síncope. La frecuencia está basada en informes de reacciones adversas de bradicardias y eventos relacionados observados en todos los ensayos con quetiapina.

Con el uso de neurolépticos se han notificado casos de prolongación del QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada, paro cardíaco y torsades de pointes, y se consideran efectos de clase.

Población pediátrica

Las mismas reacciones adversas descritas anteriormente para adultos deben ser consideradas para niños y adolescentes. La siguiente tabla resume las reacciones adversas que se producen con una mayor categoría de frecuencia en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) que en la población adulta o las reacciones adversas que no han sido identificadas en la población adulta.

Sistema de clasificación de órganos	Muy Frecuentes	Frecuentes
Trastornos endocrinos	Elevaciones de prolactina ¹	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento del apetito	
Trastornos del sistema nervioso	Síntomas extrapiramidales ²	Síncope
Trastornos vasculares	Aumentos de la tensión arterial ²	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Farinitis
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Irritabilidad ³

1. Niveles de prolactina (pacientes <18 años de edad): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) en varones; ≥26 µg/L (>1130,428 pmol/L) en mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes tuvo un aumento hasta un nivel de prolactina >100 µg/L.
2. Basado en los cambios por encima de los umbrales clínicamente significativos (adaptado a partir de los criterios de los "National Institutes of Health") o aumentos >20 mm Hg para la presión arterial sistólica o >10 mm Hg para la diastólica en cualquier momento en dos ensayos, controlados con placebo, en fase aguda (3-6 semanas) en niños y adolescentes.
3. Nota: La frecuencia es consistente con la observada en adultos, pero la irritabilidad puede estar asociada a implicaciones clínicas diferentes en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Sobredosisificación

En los estudios clínicos, la experiencia relativa a las sobredosis de la quetiapina ha sido limitada. Se tomaron dosis estimadas superiores a 10 g, pero no se registraron 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 la 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 continuarse una supervisión médica estrecha hasta que el paciente se recupere.

Ante la eventualidad de una sobredosisificación, concurrir al Hospital más cercano, o comunicarse con el C.I.A.T. al Tel.: 1722.

Presentación

- Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de 25 mg.
- Envases conteniendo 20 y 30 comprimidos recubiertos de 100 mg.
- Envases conteniendo: 20 comprimidos recubiertos de 200 mg.

Conservación

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

MEDICAMENTO CONTROLADO

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

VESPARAX®

Quetiapina

Comprimidos recubiertos

Fórmula cual-cuantitativa

Cada comprimido recubierto de 25 mg contiene:
Quetiapina (como hemifumarato)..... 25 mg
Excip. c.s.p.1 comprimido recubierto

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:
Quetiapina (como hemifumarato).....100 mg
Excip. c.s.p.1 comprimido recubierto

Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene:
Quetiapina (como hemifumarato).....200 mg
Excip. c.s.p.1 comprimido recubierto

Indicaciones terapéuticas

VESPARAX está indicado para:

- El tratamiento de la esquizofrenia.
- El tratamiento del trastorno bipolar para:
 - el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves en el trastorno bipolar,
 - el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar,
 - la prevención de la recurrencia de episodios maníacos o depresivos en pacientes con trastorno bipolar que previamente han respondido al tratamiento con quetiapina.

Propiedades farmacocinéticas

La quetiapina evidencia 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 la quetiapina.

La vida media de eliminación de la quetiapina es de aproximadamente 7 horas. La quetiapina se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 83%.

Estudios clínicos han demostrado que la quetiapina es eficaz cuando se suministra dos veces al día. Posteriormente esto fue apoyado por datos de una tomografía de emisión de positrones que identificó que la ocupación de receptores 5HT₂ y D₂ se mantienen hasta 12 horas después de administrar quetiapina.

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

La depuración media de la quetiapina en personas de edad avanzada es aproximadamente un 30% a 50% menor que la registrada en adultos de 18 a 65 años.

La depuración plasmática media de la quetiapina disminuyó en aproximadamente un 25% en sujetos con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/minuto/1,73m²). Como la quetiapina es metabolizada ampliamente por el hígado, cabe esperar niveles plasmáticos más elevados en la población con daño hepático y estos pacientes pueden requerir ajustes en la dosificación (ver Farmacología y forma de administración).

La quetiapina se metaboliza ampliamente, ya que después de su administración 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 la quetiapina.

Se determinó que la quetiapina y varios de sus metabolitos son inhibidores débiles de las actividades de las enzimas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 del citocromo P450 humano, pero únicamente con concentraciones por lo menos de 10 a 50 veces superiores a las alcanzadas con la dosis eficaz de 300 a 450 mg al día en seres humanos. En base a estos resultados in vitro, es poco probable que la administración concomitante de la quetiapina con otros medicamentos produzca una inhibición clínicamente significativa del metabolismo del otro medicamento por las enzimas del citocromo P450.

Mecanismo de acción

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito plasmático humano activo, norquetiapina, interactúan con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Quetiapina y norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT₂) y por los D₁ y D₂ de dopamina. Se cree que esta combinación de antagonismo de receptores con una mayor selectividad relativa para los receptores 5HT₂ que para los D₂ contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y a la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales (SEP) de quetiapina en comparación con los antipsicóticos típicos. Adicionalmente, norquetiapina posee una alta afinidad por el transportador de norepinefrina (NET). Quetiapina y norquetiapina no tienen una afinidad apreciable a los receptores de benzodiazepinas, pero si una alta afinidad a receptores histamínicos y alfa₁ adrenérgicos, afinidad moderada a receptores alfa₂ adrenérgicos y afinidad de moderada a alta a varios receptores muscarínicos. La inhibición del NET y la acción agonista parcial de norquetiapina en los receptores 5HT_{1A} puede contribuir a la eficacia terapéutica de quetiapina como antidepressivo.

Información sobre la seguridad preclínica

Estudios de toxicidad aguda

La quetiapina tiene una baja toxicidad aguda. Los hallazgos en ratones y ratas después de la administración oral (500 mg/kg) o intraperitoneal (100 mg/kg) fueron característicos de un medicamento neuroléptico eficaz y abarcaron: disminución de la actividad motora, ptosis, pérdida del reflejo de enderezamiento, presencia de líquido alrededor de la boca y convulsiones.

Estudios de toxicidad en la administración repetida

En estudios de dosis múltiples realizados en ratas, perros y monos, la quetiapina produjo los efectos esperados sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, sedación con dosis bajas y temblor o convulsiones y postración con dosis altas).

La hiperprolactinemia, inducida por la actividad antagonista de los receptores D₂ de dopamina de la quetiapina o de sus metabolitos, varió entre especies pero fue más pronunciada en ratas; se observó una variedad de efectos similares a éste en el estudio de 12 meses, tales como hiperalasia 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 fisiológicos reversibles sobre el hígado, compatibles con la inducción de enzimas hepáticas. En ratas y monos se observaron hipertrofia de las células foliculares tiroideas y cambios simultáneos de las concentraciones plasmáticas de hormona tiroidea.

La pigmentación de distintos tejidos, en particular la tiroidea, no se asoció con efectos morfológicos ni funcionales.

La supervisión realizada durante los estudios clínicos en el ser humano no reveló opacidades de la córnea relacionadas con el medicamento.

No se observaron signos de reducción de los neutrófilos ni de agranulocitosis en ninguno de los estudios de toxicidad.

Estudios 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 subfertilización, prolongación de los períodos de diestro, aumento del intervalo antes del coito y reducción de la tasa de gestación), éstos no se aplican directamente a los seres humanos debido a las diferencias existentes entre las especies en cuanto al control hormonal de la reproducción. La quetiapina no ejerce efectos teratogénicos.

Estudios de mutagénesis

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

Farmacología y forma de administración

VESPARAX debe administrarse dos veces por día, con o sin alimentos.

Adultos: La dosis diaria total durante los primeros cuatro días de tratamiento es de 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). A partir del cuarto día, la dosis debe ser graduada a la dosis eficaz común de 300 mg a 450 mg al día. Sin embargo, puede ajustarse en función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente, entre 150 mg y 750 mg al día.

La ramura de los comprimidos de Vesparax 25 mg no debe ser utilizada a los efectos de subdividir la dosis.

Pacientes de edad avanzada

VESPARAX debe usarse con precaución en las personas de edad avanzada, en particular al principio del período de administración. Los pacientes de edad avanzada deben iniciar el tratamiento con VESPARAX con una dosis de 25 mg al día. Esta dosis debe aumentarse diariamente en incrementos de 25 mg a 50 mg hasta llegar a una dosis terapéutica eficaz, la cual es probable que sea más baja que en pacientes más jóvenes.

Niños y adolescentes

No se han evaluado la seguridad y la eficacia de VESPARAX en niños y adolescentes.

Insuficiencia renal y hepática

En pacientes con insuficiencia renal no se requiere ajuste de dosis. La quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado. Por lo tanto, VESPARAX debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática conocida. Los pacientes con insuficiencia renal o hepática deben iniciar el tratamiento con VESPARAX con una dosis de 25 mg al día. Esta dosis debe aumentarse diariamente en incrementos de 25 mg a 50 mg hasta llegar a la dosis terapéutica eficaz.

Contraindicaciones

VESPARAX está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes de este producto. Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como inhibidores de las proteasas del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Población pediátrica

Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para evaluar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos con quetiapina han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos, ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope), o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial). Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el



LAZAR S.A.
Blvr. Artigas 1158
Tel.: 2708 8494
MONTEVIDEO

crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

Riesgo metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar en el momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento. Un empeoramiento de estos parámetros se debe controlar de una forma clínicamente apropiada.

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, qetapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo.

El uso de qetapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiosa y la necesidad de moverse a menudo acompañada por una incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con qetapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación.

Qetapina se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a hipotensión. Se debe considerar una reducción de la dosis o un ajuste de dosis más gradual si se produce hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Convulsiones

En ensayos clínicos controlados, no existió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con qetapina o con placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Se recomienda precaución cuando se tratan pacientes con antecedentes de convulsiones.

Enfermedades concomitantes

VESPARAX debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares conocidas, u otras condiciones que predisponen a la hipotensión.

Crisis epilépticas

En los estudios clínicos no se encontró diferencia en la incidencia de crisis epilépticas entre VESPARAX y el placebo. Se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes epilépticos.

Discinesia tardía

VESPARAX presenta la posibilidad de ocasionar discinesia tardía después de un tratamiento largo. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o de suspender la administración de VESPARAX.

Síndrome maligno neuroleptico

El tratamiento se ha asociado con el síndrome maligno neuroleptico. Sus manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad automática y aumento de la creatinfosfinaasa (CPK). En tal caso, debe suspenderse la administración de VESPARAX y aplicarse el tratamiento médico adecuado.

Neutropenia grave y agranulocitosis

En los ensayos clínicos con qetapina se ha notificado neutropenia grave (frecuente de neutrófilos <0,5 X 10⁹/L). La mayoría de los casos de neutropenia grave han tenido lugar en los dos primeros meses tras el comienzo del tratamiento con qetapina. No hubo una relación evidente con la dosis. Durante la experiencia de postcomercialización algunos casos fueron mortales. Los posibles factores de riesgo para la neutropenia incluyen un recuento bajo preexistente de glóbulos blancos (RGB) en la sangre y antecedentes de neutropenia inducida por medicamentos. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de qetapina en pacientes con un recuento de neutrófilos <1,0 X 10⁹/L. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen 1,5 X 10⁹/L). Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) de predisposición obvios, y se debe controlar de manera clínicamente apropiada.

Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo, fiebre, debilidad, letargo, o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con qetapina. Estos pacientes deben tener un RGB y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Advertencia de suicidio o pensamientos de suicidio o empeoramiento clínico

La depresión en el trastorno bipolar se asocia a un aumento del riesgo de pensamientos de suicidio, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Puesto que la mejoría podría no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe controlar estrechamente a los pacientes hasta que se produzca tal mejoría. Es común en la práctica clínica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las fases iniciales de la recuperación. En estudios clínicos de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos (jvenes menores de 25 años de edad que fueron tratados con qetapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente).

Interacciones

La administración de VESPARAX con inductores de enzimas hepáticas, tales como la carbamazepina, puede reducir considerablemente la exposición sistémica a la qetapina. Según la respuesta clínica, puede ser necesario considerar la posibilidad de aumentar la dosis de VESPARAX cuando se lo administra concomitantemente con un inductor de enzimas hepáticas.

Durante la administración concomitante con fármacos inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como los antimicóticos azólicos y los antibióticos macrólidos) las concentraciones plasmáticas de qetapina pueden ser significativamente mayores a las observadas en los estudios clínicos. En consecuencia, se deberán administrar dosis inferiores de VESPARAX. Se deberá considerar especialmente a los pacientes ancianos o debilitados. La relación riesgo - beneficio requiere consideración individual para cada paciente.

Peso

Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con qetapina.

Hiperglucemia

Raramente se ha notificado hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada con cetoadicosis o coma, incluyendo algunos casos mortales. En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se debe controlar regularmente el peso.

Lípidos

Se han observado aumentos de triglicéridos, colesterol LDL y total, y disminución de colesterol HDL en ensayos clínicos con qetapina. Se deben controlar los cambios de lípidos de una manera clínicamente apropiada.

Prolongación del QT

En los ensayos clínicos, qetapina no se asoció a un aumento persistente en los intervalos absolutos de QT. En la post- comercialización, se notificó prolongación del QT con qetapina a dosis terapéuticas y en caso de sobredosis. Se debe tener precaución cuando se prescriba qetapina en pacientes con enfermedad cardiovascular o antecedentes familiares de prolongación del QT. También se debe tener precaución cuando se prescriba qetapina con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo QT o con neurolepticos de forma concomitante, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome congénito de QT largo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Cardiomiopatía y Miocarditis

Se han notificado cardiomiopatía y miocarditis en ensayos clínicos y durante la experiencia post- comercialización, aunque no se ha establecido una relación causal. El tratamiento con qetapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía o miocarditis.

Interrupción del tratamiento

Tras la interrupción brusca del tratamiento con qetapina, se han descrito síntomas de retirada agudos tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad. Se aconseja una retirada gradual del tratamiento durante un período de al menos una a dos semanas.

Disfagia

Se ha notificado disfagia con qetapina. Se debe utilizar qetapina con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Estreñimiento y obstrucción intestinal

El estreñimiento representa un factor de riesgo de obstrucción intestinal. Ha habido notificaciones de estreñimiento y obstrucción intestinal con qetapina. Esto incluye informes mortales en pacientes que tienen un alto riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que reciben múltiples tratamientos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o pueden no presentar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/leo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con qetapina y llevar a cabo las medidas preventivas.

Pancreatitis

Se ha notificado pancreatitis en ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización. Entre los informes posteriores a la comercialización, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos de ellos tenían factores que se sabe están asociados con pancreatitis tales como aumento de triglicéridos, cálculos biliares, y consumo de alcohol.

Lactosa

Los comprimidos de Qetapina contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Debido a los efectos básicos de la qetapina sobre el sistema nervioso central, debe tenerse precaución al combinar VESPARAX con medicamentos de acción central y con alcohol.

Cuando se administró qetapina en forma simultánea con litio, no se modificó la farmacocinética de este último.

La farmacocinética de la qetapina no fue afectada en forma significativa al ser administrada simultáneamente con los antipsicóticos risperidona o haloperidol. Sin embargo, al administrar simultáneamente VESPARAX con tioridazina se observó aumento en la depuración de la qetapina.

La qetapina 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 qetapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (inductor de enzimas hepáticas), la coadministración de carbamazepina aumentó significativamente la depuración de la qetapina. Este aumento en la depuración redujo la exposición sistémica a la qetapina (medida por el AUC) a un promedio del 13% de la exposición observada durante la administración de la qetapina sola; si bien pudo observarse un efecto mayor en algunos pacientes. Como consecuencia de esta interacción pueden obtenerse concentraciones plasmáticas inferiores, por lo que deberá considerarse, en cada paciente, la posibilidad de emplear una mayor dosis de VESPARAX según la respuesta clínica.

Se deberá tener en cuenta que la dosis diaria máxima recomendada es de 750 mg / día y que el tratamiento continuado con dosis altas deberá considerarse sólo como resultado de una cuidadosa evaluación individual de la relación riesgo / beneficio para el paciente.

La administración conjunta de qetapina y fenitoína (inductor de las enzimas microsómicas) provocó aumento de la depuración de la qetapina. En pacientes que reciben en forma simultánea VESPARAX y fenitoína u otros inductores de las enzimas hepáticas (por ejemplo, carbamazepina, barbitúricos, ritampina, etc.), puede ser necesario aumentar la dosis de VESPARAX. Al contrario, puede ser necesario disminuir la dosis de VESPARAX si se suspende la administración de fenitoína y se 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 qetapina. La farmacocinética de la qetapina no se modificó después de la administración simultánea con cimetidina o fluoxetina, ambos conocidos inhibidores de las enzimas del P450. La farmacocinética de la qetapina no fue significativamente modificada al ser administrada simultáneamente con los antidepresivos imipramina (conocido inhibidor de la enzima CYP2D6) o fluoxetina (conocido inhibidor de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6). Sin embargo, se recomienda tener precaución al administrar VESPARAX en forma conjunta con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (tales como los antimicóticos azólicos y los antibióticos macrólidos).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La moderada cantidad de datos publicados sobre embarazos de riesgo (por ejemplo, entre 300-1000 resultados de embarazos), incluidas las notificaciones individuales y algunos estudios observacionales, no sugieren un aumento del riesgo de malformaciones debido al tratamiento. Sin embargo, basándose en todos los datos actuales, no se puede extraer una conclusión definitiva. Los estudios con animales han demostrado toxicidad reproductiva. Por tanto, qetapina sólo se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales.

Tercer trimestre

Los recién nacidos expuestos a qetapina durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras el parto. Ha habido notificaciones de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, o trastorno alimenticio. En consecuencia, los recién nacidos se deben monitorizar estrechamente.

Lactancia

En base a los datos muy limitados de los informes publicados sobre la excreción de qetapina en la leche humana, la excreción de qetapina a dosis terapéuticas parece ser inconsistente. Debido a la falta de datos sólidos, se debe tomar una decisión para interrumpir la lactancia o para interrumpir el tratamiento con qetapina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Los efectos de qetapina en la fertilidad humana no se han evaluado. Se han observado efectos relacionados con elevación de los niveles de prolactina en ratas, aunque estos no son directamente relevantes para los humanos.

Efecto sobre la capacidad para conducir un vehículo y operar máquinas

Dado que sus efectos se ejercen primariamente sobre el sistema nervioso central, la qetapina puede interferir las actividades que requieran alerta mental. Por lo tanto, se deberá aconsejar a los pacientes no conducir ni operar maquinarias hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentemente notificadas con qetapina (>10%) son somnolencia, mareo, sequedad de boca, dolor de cabeza, síntomas de retirada (interrupción), elevación de los niveles de triglicéridos séricos, elevación del colesterol total (predominantemente del colesterol LDL), disminución del colesterol HDL, aumento de peso, disminución de la hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

Las incidencias de las RAMs asociadas al tratamiento con qetapina, se tabulan a continuación.

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Disminución de la hemoglobina ¹²	Leucopenia ^{1,14} disminución del recuento de neutrófilos, aumento de esquistos ¹⁷	Trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas ¹⁵	Agranulocitosis ¹⁶		Neutropenia ¹
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas en la piel)		Reacción anafiláctica ¹	
Trastornos endocrinos		Hiperprolactinemia ¹⁴ disminución de T ₄ total ¹⁶ disminución de T ₄ libre ¹⁶ disminución de T ₃ total ¹⁶ aumento de TSH ¹⁶		Disminución de T ₄ libre ¹⁶ hipotiroidismo ¹⁶	Secreción inapropiada de la hormona antidiurética	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Elevación de los niveles de triglicéridos ^{1,14} Elevación del colesterol total (predominantemente colesterol total LDL) ^{1,14} Disminución de colesterol HDL ^{1,14} aumento de peso ^{10,12}	Aumento del apetito, aumento de glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos ^{1,14}	Hiponatremia ¹⁴ diabetes mellitus ¹⁵	Síndrome metabólico ¹⁵	Exacerbación de la diabetes preexistente	
Trastornos psiquiátricos		Sueños anormales y pesadillas, ideación suicida y comportamiento suicida ¹⁶		Sonambulismo y reacciones relacionadas tales como haber dormido y desorden alimenticio relacionado con el sueño		
Trastornos del sistema nervioso	Mareo ^{1,14} somnolencia ^{1,14} caídas, síntomas extrapiramidales ^{1,17}	Diarrea	Convulsiones ¹ síndrome de piernas inquietas, discinesia tardía ¹⁵ síncopa ^{1,14}			
Trastornos cardíacos		Taquicardia ⁴ palpitaciones ¹⁵	Bradicardia ¹⁵ prolongación del QT ^{1,14,16}			
Trastornos oculares		Visión borrosa				
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática ^{1,14}		Tromboembolismo venoso		
Trastornos respiratorios, tóxicos y mediastínicos		Dinosa ¹²	Faritis			
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca	Estreñimiento, dispepsia, vómitos ¹⁶	Disfagia ⁷	Pancreatitis ¹ obstrucción intestinal ¹ los		
Trastornos hepatobiliares		Elevación de la alaninaaminotransferasa sérica (ALT) ¹ elevación de los niveles gamma-GT ¹	Elevación de la aspartatoaminotransferasa sérica (AST) ¹	Ícteric ¹ , hepatitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Angiodema ¹ síndrome de Stevens-Johnson	Neuritis epidérmica tóxica,eritema multiforme	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Rizomielosis	
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria			
Embarazo, cuerpoero y enfermedades genitales					Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos ¹⁶	
Trastornos del aparato reproductivo y de la mama			Disfunción sexual	Príapismo, ginecomastia, hinchazón de los mamas, trastorno menstrual		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Síntomas de retirada (interrupción) ¹⁴	Astenia/léve, edema periférico, irritabilidad, prurito		Síndrome neuroleptico maligno ¹ hipotermia		
Exploraciones complementarias				Elevación de creatinfosfinaasa en sangre ¹		

1. Ver Advertencias y precauciones.

2. Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de qetapina.

3. En algunos pacientes tratados con qetapina, se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde valores normales a >3x ULN en cualquier momento) en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con qetapina.

4. Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa1 adrenérgica, qetapina puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope.especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis.

5. El cálculo de la frecuencia de estas RAMs se ha realizado solamente a partir de los datos de postcomercialización.

6. Glucosa en sangre en ayunas ≥126 mg/dL (≥7,0 mmol/L) o glucosa en sangre sin estar en ayunas ≥200 mg/dL (≥11,1 mmol/L) en al menos una ocasión.