Biatrix 25 / 100 / 200 / 300

Quetiapina 25 / 100 / 200 / 300 mg

Baliarda

Expendio bajo receta archivada (Psi. Lista IV)
Industria Argentina
Comprimidos recubiertos ranurados

FORMULA:
Biatrix 25:
Cada comprimido recubierto ranurado contiene: Quetiapina fumarato (equiv. a 25,00 mg de Quetiapina) 28,78 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, povidona, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, ácido fumárico, croscarmelosa sódica, óxido férrico pardo, óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo, c.s.p. 1 comprimido.
Biatrix 100:
Cada comprimido recubierto ranurado contiene: Quetiapina fumarato (equiv. a 100,00 mg de Quetiapina) 115,13 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, povidona, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, polietilenglicol 6000, propilenglicol, ácido fumárico, croscarmelosa sódica, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, c.s.p. 1 comprimido.
Biatrix 200:
Cada comprimido recubierto ranurado contiene: Quetiapina fumarato (equiv. a 200,00 mg de Quetiapina) 230,27 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, povidona, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, ácido fumárico, croscarmelosa sódica, c.s.p. 1 comprimido.
Biatrix 300:
Cada comprimido recubierto ranurado contiene: Quetiapina fumarato (equiv. a 300,00 mg de Quetiapina) 345,40 mg.
Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, povidona, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, ácido fumárico, croscarmelosa sódica, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:
Antipsicótico.

INDICACIONES:
Tratamiento de los episodios agudos maníacos o mixtos asociados con el Trastorno Bipolar I, como monoterapia o adyuvante del tratamiento con litio o divalproato de sodio. (DSM IV).
Tratamiento de los episodios depresivos asociados con el Trastorno Bipolar (DSM IV).
Tratamiento de la Esquizofrenia (DSM IV).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:
ACCION FARMACOLOGICA:
La quetiapina es un antipsicótico atípico, con actividad antagonista de una gran variedad de receptores de neurotransmisores en el cerebro: serotoninérgicos 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, dopaminérgicos D_1 y D_2, histaminérgicos H_1 y adrenérgicos α_1 y α_2. Ha demostrado escasa afinidad por los receptores muscarínicos colinérgicos y benzodiazepínicos.
El mecanismo exacto de acción de la quetiapina, al igual que el de otras drogas utilizadas para el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar, no se ha determinado completamente, pero se cree que la actividad antipsicótica de la quetiapina es debida a la combinación del antagonismo de los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D_2) y serotoninérgicos tipo 2 (5-HT_2).
La acción sobre otros receptores distintos del D_2, y 5-HT_2 puede explicar otros efectos farmacológicos de la quetiapina (por ej. la hipotensión ortostática y la somnolencia asociadas con el empleo de quetiapina pueden explicarse por la actividad antagonista sobre receptores adrenérgicos α_1 e histaminérgicos H_1, respectivamente).
La quetiapina mostró actividad en pruebas para la evaluación de la actividad antipsicótica (ej. evitación condicionada).
En varios estudios clínicos placebo controlados, no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con quetiapina y los que recibieron placebo, en cuanto a la incidencia de síntomas extrapiramidales o al uso concomitante de anticolinérgicos.
La quetiapina no produce aumentos sostenidos en la prolactina. En un estudio clínico placebo controlado en el que se administraron dosis fijas múltiples de quetiapina, no se observaron diferencias en los niveles de prolactina entre los pacientes tratados con quetiapina y los que recibieron placebo.
FARMACOCINETICA:
Absorción: luego de la administración oral de la formulación de liberación inmediata, la quetiapina se absorbe rápidamente. La $C_{máx}$ se alcanza, en promedio, luego de 1,5 horas de la toma. La administración de quetiapina con los alimentos incrementa la $C_{máx}$ y el ABC aproximadamente un 25% y 15% respectivamente. Luego de la administración de la formulación de liberación prolongada, la $C_{máx}$ se alcanza a las 6 horas de la toma. La biodisponibilidad en el estado estacionario obtenida con dicha formulación es equivalente a la obtenida con la formulación de liberación inmediata. La toma conjunta con un alimento rico en grasas reduce la $C_{máx}$ y el ABC aproximadamente un 44-52% y un 20-22%, respectivamente.
Distribución: el volumen de distribución aparente es de 10±4 l/kg, indicando una amplia distribución en el organismo. La unión a proteínas plasmáticas es del 83% aproximadamente. In vitro, la quetiapina no afectó la unión de la warfarina o diazepam a la albúmina plasmática humana. A su vez, ni la warfarina ni el diazepam alteraron la unión de la quetiapina.
La farmacocinética después de la administración de dosis múltiples de quetiapina es proporcional a la dosis, dentro del rango de dosis propuesto, y su acumulación es predecible en el régimen de dosis múltiple. La concentración en el estado estacionario se alcanza dentro de los 2 días posteriores al inicio del tratamiento.
Metabolismo: la quetiapina sufre un extenso metabolismo hepático. Los principales metabolitos de la quetiapina, farmacológicamente inactivos, son productos de la sulfoxidación y oxidación. Estudios *in vitro* usando microsomas hepáticos humanos indicaron que CYP3A4 es la principal isoenzima involucrada en el metabolismo de quetiapina a su principal metabolito, el sulfóxido.
Eliminación: con posterioridad a la administración de una dosis oral única de ^{14}C-quetiapina, aproximadamente el 73% y el 20% de la radioactividad administrada se recuperó en orina y heces respectivamente. Menos del 1% de la dosis administrada fue excretada sin cambios, indicando que la droga es altamente metabolizada. La vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 6 hs.
Situaciones clínicas particulares:
Insuficiencia renal: el clearance oral promedio de quetiapina disminuyó aproximadamente un 25% en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min/1,73 m^2) pero su concentración plasmática se mantuvo dentro del rango observado en voluntarios sanos.
Insuficiencia hepática: luego de la administración de quetiapina a un pequeño número de pacientes con insuficiencia hepática (n=8), su clearance disminuyó aproximadamente un 30%, en comparación con voluntarios sanos.
Ancianos: en pacientes ancianos (edad ≥65 años), el clearance promedio de quetiapina fue un 40% inferior al observado en adultos jóvenes.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:
Trastorno bipolar:
Manía bipolar (como monoterapia o tratamiento adyuvante con litio o divalproato de sodio):
El producto debe administrarse en un régimen de dos tomas diarias.
La dosis inicial recomendada es de 100 mg/día, la cual deberá titularse a 400 mg/día en un lapso de 4 días, mediante incrementos no mayores a 100 mg/día.
Esquema posológico orientativo:

Dosis diaria total	
1° día	100 mg/día
2° día	200 mg/día
3° día	300 mg/día
4° día	400 mg/día

En función de la respuesta clínica, la dosis podrá titularse, con incrementos no superiores a 200 mg/día, hasta alcanzar la dosis máxima de 800 mg/día al 6° día de tratamiento.
En estudios clínicos, la quetiapina ha resultado efectiva en pacientes tratados con dosis de 400-800 mg/día. Dosis superiores a 800 mg/día no han sido evaluadas.
Duración del tratamiento: la eficacia de la formulación de liberación inmediata de quetiapina en pacientes con episodios maníacos agudos asociados al Trastorno Bipolar I fue establecida en dos estudios de 12 semanas de duración en los cuales se utilizó la quetiapina como monoterapia y en 1 estudio de 3 semanas de duración en el cual se evaluó la quetiapina como tratamiento adyuvante con litio o divalproato de sodio. La eficacia de quetiapina a largo plazo, es decir, por más de 12 semanas como monoterapia y 3 semanas como tratamiento adyuvante, no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios clínicos. En consecuencia, el médico que elija prescribir quetiapina por períodos prolongados deberá reevaluar la utilidad de la droga a largo plazo para cada paciente en particular.
Episodios depresivos:
El producto debe administrarse en una única toma antes de acostarse.
La dosis inicial recomendada es de 50 mg una vez al día. Esta dosis deberá titularse gradualmente, hasta alcanzar la dosis de 300 mg/día al 4° día de tratamiento.
Esquema posológico recomendado:

Dosis diaria total	
1° día	50 mg/día
2° día	100 mg/día
3° día	200 mg/día
4° día	300 mg/día

En estudios clínicos con la formulación de liberación inmediata, la eficacia antidepresiva de la quetiapina fue demostrada con dosis de 300 - 600 mg/día; sin embargo, no se observó un beneficio adicional en los pacientes tratados con 600 mg/día.
Duración del tratamiento: la eficacia del tratamiento con quetiapina fue establecida en estudios clínicos, doble ciego, de 8 semanas de duración en pacientes con Trastorno Bipolar I ó II. La eficacia más allá de las 8 semanas no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios clínicos.
Esquizofrenia:
La dosis inicial recomendada es de 50 mg/día repartidos en dos tomas. La dosis podrá titularse, con incrementos de 25-50 mg dos ó tres veces al día, hasta alcanzar la dosis efectiva de 300-400 mg/día al 4° día de tratamiento, administrada en dos ó tres tomas diarias.
Esquema posológico orientativo:

Dosis diaria total	
1° día	50 mg/día
2° día	100 mg/día
3° día	200 mg/día
4° día	300 mg/día

Ajustes posteriores de la dosis, si se indican, deben realizarse luego de 2 días de tratamiento, puesto que el estado estacionario se alcanza luego de aproximadamente 1-2 días en pacientes típicos. Cuando sea necesario ajustar la dosis, se recomiendan incrementos/reducciones de 25-50 mg dos veces al día.
La eficacia antipsicótica fue demostrada en el rango de dosis de 150-750 mg/día en estudios clínicos. Dosis superiores a 800 mg/día no han sido evaluadas.
La eficacia de la administración de quetiapina se ha demostrado mayormente en regímenes de tres tomas diarias; no obstante, en un estudio clínico la administración de 225 mg dos veces al día también resultó efectiva.
Duración del tratamiento: aunque no existe evidencia acerca de la duración del tratamiento con quetiapina, se recomienda que los pacientes que responden al tratamiento lo continúen con la menor dosis necesaria para mantener la remisión. La eficacia de quetiapina a largo plazo, es decir, por más de 6 semanas para la formulación de liberación inmediata ó de 16 semanas para la formulación de liberación prolongada, no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios clínicos. En consecuencia, el médico que elija prescribir quetiapina por períodos prolongados deberá reevaluar la utilidad de la droga a largo plazo para cada paciente en particular.
Situaciones posológicas particulares:
Pacientes geriátricos, pacientes debilitados o con predisposición a reacciones hipotensivas: se requiere una vigilancia particular durante los períodos inicial y de titulación de la posología. Se recomienda una velocidad de titulación más lenta y una dosis efectiva menor.
Pacientes pediátricos: Véase PRECAUCIONES, Empleo pediátrico.
Insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis inicial de 25 mg/día. En función de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, la dosis puede incrementarse, de a 25-50 mg/día, hasta alcanzar la dosis efectiva.
Insuficiencia renal: no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.
Tratamiento con inductores enzimáticos: cuando se administre quetiapina en forma concomitante con fenitoína u otro inductor enzimático, puede requerirse una dosis de mantenimiento mayor (Véase ***Interacciones medicamentosas***).
Reiniciación del tratamiento en pacientes previamente tratados con quetiapina: en pacientes que discontinuaron el tratamiento por un período menor a 1 semana, no se requiere una titulación de la dosis y se recomienda reiniciar el tratamiento con la dosis de mantenimiento previamente administrada. En pacientes que discontinuaron el tratamiento por un período mayor a 1 semana, se recomienda titular la dosis.
Cambio de otro antipsicótico a quetiapina: no se ha recolectado sistemáticamente información específica acerca del cambio de otro antipsicótico a quetiapina, o de la administración concomitante. Aunque la inmediata discontinuación del tratamiento puede ser aceptable para algunos pacientes, una discontinuación gradual puede ser más apropiada para otros. En todos los casos, el período de superposición en la administración de ambos antipsicóticos debe ser mínimo. Durante la transferencia desde un tratamiento antipsicótico de tipo depot, se recomienda sustituir la siguiente inyección del antipsicótico por quetiapina.
Forma de administración:
El producto puede administrarse con una comida liviana (aproximadamente 300 calorías) o fuera de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS:
Incremento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia: un análisis de 17 estudios clínicos placebo controlados (duración promedio=10 semanas) en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia reveló un aumento del riesgo de muerte de aproximadamente 1,6 a 1,7 veces en el grupo tratado con drogas antipsicóticas atípicas, en comparación con el grupo que recibió placebo. Durante el curso de un estudio clínico controlado de 10 semanas de duración, la incidencia de muerte fue de alrededor de 4,5% en los pacientes que recibieron un tratamiento activo y de 2,6% en el grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, en su mayoría estuvieron asociadas a eventos cardiovasculares (insuficiencia cardíaca y muerte súbita), e infecciones (neumonía).
La quetiapina no está aprobada para el tratamiento de los pacientes con psicosis relacionada a demencia.
Exploración del paciente en busca de trastorno bipolar: un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial de un trastorno bipolar. En términos generales se considera (aunque no se ha establecido mediante estudios controlados) que el tratamiento de tal episodio con un antidepresivo como monoterapia puede aumentar la posibilidad de precipitación de un episodio maníaco/mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar un tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser examinados adecuadamente para determinar si están en situación de riesgo de un trastorno bipolar; tal examen debe incluir una historia psiquiátrica detallada, que incluya antecedentes familiares de suicidio, bipolaridad y depresión. Se debe tener en cuenta que la quetiapina se encuentra aprobada para el tratamiento de la depresión bipolar en adultos.
Síndrome neuroléptico maligno (SNM): en asociación con el uso de antipsicóticos, incluyendo quetiapina, se han reportado un complejo de síntomas potencialmente fatales conocido como el síndrome neuroléptico maligno. Se han reportado raros casos de SNM en pacientes tratados con quetiapina. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica (presión sanguínea y pulso irregulares, taquicardia, diaforesis, y disritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir elevación de la creatinfosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis), y falla renal aguda.
El tratamiento de SNM incluye: 1) discontinuación inmediata de los antipsicóticos y de otras drogas no esenciales para el tratamiento; 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico; 3) tratamiento de cualquier otro problema médico serio concomitante para el que se cuente con tratamiento específico.
Si el paciente requiere tratamiento antipsicótico luego de haberse recuperado de este síndrome, es necesario realizar una evaluación estricta de la conveniencia de la reintroducción del tratamiento, la que se efectuará bajo control médico riguroso, debido a que se han reportado recurrencias de SNM.
Disquinesia tardía: en pacientes tratados con drogas antipsicóticas se puede desarrollar un síndrome de movimientos disquinéticos involuntarios, potencialmente irreversibles.
Aunque la prevalencia del síndrome parece mayor en pacientes ancianos, especialmente en mujeres, es imposible predecir, en el inicio del tratamiento antipsicótico, en qué pacientes es más probable este síndrome.
El riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que esta se convierta en irreversible se incrementa con la duración del tratamiento y el aumento de la dosis total acumulada de la droga antipsicótica. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque más raramente, luego de períodos de tratamiento relativamente cortos, con dosis bajas.
No se conoce tratamiento para los casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o totalmente, con la discontinuación del antipsicótico.
Los antipsicóticos por sí mismos, pueden disminuir signos y síntomas de este síndrome y por lo tanto enmascarar el proceso subyacente.
La prescripción de quetiapina debe tender a minimizar el riesgo de disquinesia tardía.
El tratamiento crónico con antipsicóticos debe reservarse para los pacientes con evolución crónica y respuesta positiva a estos medicamentos y para los cuales no exista un tratamiento alternativo con eficacia similar y menor riesgo.
En pacientes que requieran tratamiento crónico con quetiapina, se debe buscar la menor dosis y la duración más corta de tratamiento que produzca una respuesta clínicamente satisfactoria. La necesidad de continuar el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente.
Si aparecen signos o síntomas de disquinesia tardía en pacientes tratados con quetiapina, debe considerarse la discontinuación de la droga; sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario continuar el tratamiento a pesar de la presencia del síndrome.
Hiperglucemia y diabetes mellitus: en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina, se ha reportado hiperglucemia y, en algunos casos, cetoacidosis, coma hiperosmolar y muerte. Estudios epidemiológicos sugieren un incremento de la incidencia de hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. En consecuencia, pacientes con diabetes mellitus tratados con antipsicóticos deben ser regularmente monitoreados en busca de fallas en el control de la glucemia. En pacientes con riesgo de diabetes mellitus (ej. obesidad, antecedentes familiares) se deberá controlar la glucemia en ayunas antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo.
Todos los pacientes deberán ser monitoreados en busca de síntomas de hiperglucemia (ej. polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). Ante la aparición de dichos síntomas deberá controlarse la glucemia en ayunas.
En algunos casos, la hiperglucemia se resuelve con la discontinuación del tratamiento; sin embargo, algunos pacientes pueden requerir además un tratamiento hipoglucemiante.
Suicidio: los pacientes con trastorno depresivo mayor, adultos y pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideación o comportamiento suicida (suicidabilidad) o cambios inusuales en el comportamiento, independientemente del uso de antidepresivos, y este riesgo puede persistir hasta una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y otros trastornos psiquiátricos, y dichos trastornos son por sí mismos los mayores predictores de suicidio.
El análisis de estudios placebo controlados de corta duración con antidepresivos (ISRS y otros) mostró que dichas drogas incrementan el riesgo de pensamiento y comportamiento suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes (edad: 18-24 años) con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. En cambio, en adultos mayores de 24 años no se observó un incremento de dicho riesgo y en pacientes ≥ 65 años se observó una reducción del mismo, en comparación con placebo.
La posibilidad de intento de suicidio es inherente a las enfermedades psicóticas; por lo tanto, en pacientes de alto riesgo el tratamiento farmacológico debe acompañarse de una cuidadosa supervisión, en especial durante los primeros meses de tratamiento o al modificarse la dosis.
Los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía y manía, fueron reportados en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos para trastorno depresivo mayor y otras indicaciones psiquiátricas y no psiquiátricas.
Aunque no se ha establecido una relación causal entre la aparición de dichos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, dichos síntomas pueden ser precursores de suicidabilidad emergente.
Se deberá discontinuar el cambio del régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en pacientes

que experimenten depresión persistente o síntomas de suicidabilidad, especialmente en aquellos cuyos síntomas son severos, de comienzo abrupto, o no formaban parte de la sintomatología del paciente. Los familiares y cuidadores deben ser advertidos de la necesidad de monitorear al paciente en busca de la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento y demás síntomas mencionados anteriormente, así como de la necesidad de reportar tales síntomas de inmediato al médico.
La prescripción de quetiapina deberá realizarse en pequeñas cantidades de comprimidos compatible con el buen manejo del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

PRECAUCIONES:
Hipotensión ortostática: la quetiapina puede inducir hipotensión ortostática asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período de titulación de la dosis, probablemente debido a sus propiedades antagonistas α1- adrenérgicas. En estudios clínicos, se ha reportado síncope en el 1% (vs. 0,2% del grupo placebo) y 0,3% (vs. 0,3% del grupo placebo) de los pacientes tratados respectivamente con la formulación de liberación inmediata y prolongada de quetiapina.
La quetiapina debe ser administrada con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto del miocardio o isquemia, falla cardíaca o anormalidades en la conducción), enfermedades cerebrovasculares, y condiciones que puedan predisponer a una hipotensión, por ej. deshidratación, hipovolemia y tratamientos con antihipertensivos.
El riesgo de hipotensión ortostática y síncope puede ser minimizado limitando la dosis inicial (por ejemplo, 50 mg/día, administrado en dos tomas diarias, para la formulación de liberación inmediata). En caso de hipotensión durante la fase de titulación, se recomienda retornar a la dosis previamente administrada.
Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis: en asociación con el uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina, se ha reportado leucopenia/neutropenia y agranulocitosis (incluyendo casos fatales). Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen un bajo recuento leucocitario preexistente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. En dichos pacientes se recomienda el monitoreo frecuente del recuento leucocitario durante los primeros meses de tratamiento con quetiapina y la discontinuación del mismo ante los primeros signos de una disminución del recuento leucocitario sin otra causa aparente.
En pacientes con neutropenia se recomienda el monitoreo en busca de fiebre o signos de infección y el tratamiento inmediato ante la aparición de dichos signos o síntomas. Se recomienda la discontinuación del tratamiento en pacientes con neutropenia severa (recuento de neutrófilos absoluto <1000/mm^3) y el monitoreo del recuento leucocitario hasta su recuperación.
Cataratas: se observó desarrollo de cataratas en estudios de administración crónica de quetiapina en perros. También se han observado alteraciones del cristalino en pacientes bajo tratamiento prolongado, pero no se ha establecido una relación causal con el uso de quetiapina. Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de alteraciones del cristalino. Por lo tanto, se recomienda un examen del cristalino al comienzo del tratamiento y cada 6 meses en caso de tratamientos prolongados.
Convulsiones: en estudios clínicos, se observaron convulsiones en el 0,5% (vs. 0,2% del grupo placebo) y en el 0,1% (vs. 0,5% del grupo placebo) de los pacientes tratados respectivamente con la formulación de liberación inmediata y prolongada de quetiapina.
El producto debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que disminuyan el umbral de convulsión (ej. enfermedad de Alzheimer). Estas condiciones pueden ser más comunes en pacientes mayores de 65 años.
Hipotiroidismo: en estudios clínicos, se reportó un descenso de aproximadamente un 20% de los niveles de tiroxina (T4) libre y total durante la administración de la dosis máxima terapéutica. Dicha reducción fue dosis-dependiente, alcanzó su nivel máximo durante las primeras 2 a 4 semanas del tratamiento y se mantuvo sin cambios durante el tratamiento a largo plazo. En casi la totalidad de los casos, la discontinuación del tratamiento con quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre T4 total y libre, independientemente de la duración de tal tratamiento.
En general, dichos cambios carecieron de significado clínico y no se observaron cambios en los niveles de globulina fijadora de tiroxina (TBG).
Aproximadamente un 0,7% y un 12% de de los pacientes tratados con la formulación de liberación inmediata de quetiapina como mononoterapia y como tratamiento adyuvante del litio o divalproato, experimentaron incrementos en los niveles de tirotropina (TSH).
Hiperlipidemia: en estudios clínicos placebo controlados en pacientes esquizofrénicos tratados con la formulación de liberación inmediata de quetiapina, se reportaron incrementos del 16% y 23% en los niveles de colesterol (≥ 240 mg/dl) y triglicéridos (≥ 200 mg/dl) respectivamente, en comparación con los menores incrementos observados en el grupo placebo. En estudios clínicos con la formulación de liberación prolongada dichos incrementos fueron del 9% y 18%, respectivamente.
Aumento de peso: en estudios clínicos placebo controlados en pacientes esquizofrénicos, se reportó un incremento ≥ 7% del peso corporal en el 23% y 10% de los pacientes tratados respectivamente con la formulación de liberación inmediata o prolongada de quetiapina, en comparación con los menores incrementos observados en el grupo placebo. Asimismo se observó una incidencia superior de dicho secundarismo entre los pacientes con manía bipolar o depresión bipolar tratados con cualquiera de las dos formulaciones, con respecto a placebo.
Hiperprolactinemia: en estudios clínicos, cambios clínicamente significativos en los niveles de prolactina se reportaron en el 3,6% de los pacientes tratados con quetiapina, en comparación con el 2,6% del grupo placebo.
Al igual que otros antagonistas de los receptores D, la quetiapina incrementa los niveles de prolactina en algunos pacientes y dicha elevación puede persistir durante la administración crónica. La hiperprolactinemia, independientemente de la etiología, puede suprimir GnRH hipotalámica, resultando en una secreción de gonadotrofina pituitaria disminuida, lo cual puede inhibir la función reproductiva por disminución de la esteroidogénesis en ambos sexos.
En pacientes tratados con compuestos que elevan la prolactina se reportó galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia. Una hiperprolactinemia de larga data asociada a hipogonadismo puede conducir a una disminución de la densidad ósea en ambos sexos.
Experimentos en cultivos de tejidos indican que aproximadamente 1/3 de los cánceres de mama son prolactina-dependiente *in vitro*, un factor de potencial importancia si se considera la prescripción de estas drogas en pacientes con cáncer de mama previamente detectado. Como es común con compuestos que incrementan la liberación de prolactina, en estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas con quetiapina se ha observado neoplasia de glándula mamaria y de células de los islotes pancreáticos (adenocarcinomas mamarios, adenomas pancreáticos y pituitarios). No se ha demostrado la asociación entre la administración crónica de esta clase de drogas y la tumorigénesis en humanos, pero la evidencia disponible es demasiado limitada para arribar a una conclusión.
Elevación de las transaminasas: se reportaron elevaciones reversibles, pasajeras y asintomáticas de las transaminasas séricas, principalmente ALT. En estudios clínicos en pacientes esquizofrénicos, se observó un incremento > 3 veces el límite superior normal de las transaminasas en el 6% (vs. 1% del grupo placebo) y en el 1-2% (vs. 2% del grupo placebo) de los pacientes tratados respectivamente con la formulación de liberación inmediata y prolongada de quetiapina. Dicho secundarismo se observó frecuentemente dentro de las 3 primeras semanas de tratamiento y los niveles de las enzimas retornaron a los valores pre-tratamiento con la discontinuación del tratamiento.
Efectos sobre la capacidad cognitiva o motora: se ha reportado somnolencia en asociación con el tratamiento con quetiapina, especialmente durante el 3°- 5° día de la fase inicial de titulación. Dado que quetiapina tiene el potencial de disminuir la capacidad psicomotora, los pacientes deberán abstenerse de operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles, hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco.
Priapismo: en estudios premarketing se reportó un caso de priapismo. Si bien no se ha establecido la relación causal con quetiapina, dado que otras drogas con efectos bloqueantes α-adrenérgicos pueden inducir priapismo, es posible que quetiapina pueda compartir esta capacidad. En caso de priapismo severo puede requerirse intervención quirúrgica.
Regulación de la temperatura corporal: se ha atribuido a agentes antipsicóticos la aparición de trastornos en la habilidad para disminuir la temperatura corporal. Se recomienda precaución cuando se prescribe quetiapina a pacientes expuestos a situaciones que favorezcan el aumento de la temperatura corporal (ej. gimnasia extenuante, exposición a altas temperaturas, tratamiento con anticolinérgicos, deshidratación).
Disfagia: se ha reportado dismotilidad esofágica y aspiración en asociación con el uso de antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia de Alzheimer avanzada. La quetiapina y otras drogas antipsicóticas deben ser usadas cuidadosamente ante el riesgo de neumonía por aspiración.
Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: la experiencia clínica con quetiapina en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada.
La quetiapina no se ha evaluado ni usado de un modo apreciable en pacientes con antecedente reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos premarketing.
Debido al riesgo de hipotensión ortostática asociado al tratamiento con quetiapina, se recomienda precaución durante la administración del producto en pacientes con enfermedades cardíacas.
Abuso y dependencia: la quetiapina no ha sido estudiada sistemáticamente en humanos en cuanto a su potencial de abuso, dependencia física y tolerabilidad. Los estudios clínicos no evidencian tendencia alguna a comportamientos abusivos.
No obstante, la experiencia es demasiado limitada para hacer predicciones. En consecuencia, se deberá evaluar la historia de abuso de drogas de los pacientes, debiendo los mismos ser observados cuidadosamente en busca de signos de abuso, mal uso o tolerabilidad de quetiapina.
Abstinencia: luego de la discontinuación abrupta de antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina, se reportaron raros casos de síntomas de abstinencia aguda tales como náuseas, vómitos e insomnio. En consecuencia, se recomienda la discontinuación gradual del producto.
Empleo pediátrico: no se ha establecido la eficacia y seguridad en pacientes pediátricos. Quetiapina no se encuentra aprobada en pacientes menores de 18 años.
Empleo en pacientes ancianos: los estudios clínicos de quetiapina no manifestaron diferencias significativas en cuanto a la tolerabilidad entre el grupo de pacientes ≥65 años y el grupo de adultos jóvenes. No obstante, la presencia de factores que puedan disminuir el clearance, incrementar la respuesta farmacodinámica a quetiapina, modificar la tolerabilidad u ocasionar hipotensión ortostática, deben llevar a considerar una dosis inicial menor, una titulación de la dosis más lenta y un cuidadoso monitoreo durante la fase inicial del tratamiento en este grupo etario (Véase FARMACOCINETICA).
Embarazo: la experimentación en ratas y conejos con dosis de hasta 2,4 veces la dosis máxima recomendada en humanos, no ha demostrado efectos teratogénicos. Sin embargo, se observó una disminución del peso corporal fetal, un retraso en las osificaciones y un incremento en la incidencia de anomalías leves del tejido blando. En un estudio preliminar de reproducción peripostnatal se observó un incremento en la muerte fetal y de las crías y una disminución del peso promedio de las crías con dosis de hasta 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos.
No habiendo estudios adecuados y bien controlados en embarazadas, el producto debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios para la madre superan los riesgos para el feto.
Lactancia: la quetiapina se excretó en la leche de animales durante la lactancia. Se desconoce si la droga se excreta en la leche humana. En consecuencia, se desaconseja su empleo en madres que amamantan. Si el médico considera necesario el uso de la droga, se suspenderá la lactancia.
Interacciones medicamentosas:
Drogas que actúan sobre el SNC/Alcohol: el uso concomitante debe realizarse con precaución.
Agentes antihipertensivos: debido al potencial de inducir hipotensión, quetiapina puede aumentar los efectos hipotensores de otros fármacos con este potencial.
Fenitoína: durante la administración concomitante de quetiapina (250 mg tres veces al día) y fenitoína (100 mg tres veces al día) se observó un incremento de cinco veces en el clearance oral

promedio de quetiapina. En consecuencia, pacientes tratados con quetiapina y fenitoína u otros inductores enzimáticos (ej. carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, glucocorticoides) pueden requerir un incremento en la dosis de quetiapina necesaria para mantener el control de los síntomas de esquizofrenia. Se recomienda precaución durante el reemplazo de un inductor enzimático por otra droga no inductora (ej. valproato de sodio).
Divalproato de sodio: la administración concomitante de quetiapina (150 mg dos veces al día) y divalproato de sodio (500 mg dos veces al día) incrementó la Cmáx promedio de quetiapina en el estado estacionario en un 17%.
Asimismo, se observó una reducción del 10-12% en la Cmáx promedio y en la extensión de la absorción del ácido valproico total y libre en el estado estacionario. El clearance oral promedio de ácido valproico total incrementó un 11%. Estos cambios carecieron de significado clínico.
Tioridazina: el tratamiento concomitante de tioridazina (200 mg dos veces al día) y quetiapina (300 mg dos veces al día) produjo un incremento del clearance de quetiapina de 65%.
Cimetidina: la administración concomitante de dosis múltiples de cimetidina (400 mg tres veces al día durante 4 días) y quetiapina (150 mg tres veces al día) resultó en una disminución del 20% en el clearance oral promedio de quetiapina.
Drogas que inhiben el citocromo P450 3A: la coadministración de ketoconazol (200 mg una vez al día durante 4 días), un potente inhibidor del citocromo P450 3A, redujo el clearance oral de quetiapina un 84%, resultando en un incremento del 335% en la Cmáx de quetiapina.
Se recomienda precaución durante la administración concomitante de quetiapina y otros inhibidores del citocromo P450 3A (ej. itraconazol, fluconazol y eritromicina).
Fluoxetina, imipramina, haloperidol y risperidona: la coadministración de dichas drogas con quetiapina no alteró la farmacocinética en el estado estacionario de quetiapina.
Lorazepam: durante la coadministración de lorazepam (2 mg en dosis única) y quetiapina (250 mg tres veces al día), se observó una reducción del 20% en el clearance oral promedio de lorazepam.
Litio: la administración concomitante de quetiapina (250 mg tres veces al día) con litio no tuvo efecto sobre los parámetros farmacocinéticos de litio en el estado estacionario.
Antipirina: la administración de dosis múltiples de hasta 750 mg de quetiapina/día administrados en tres tomas diarias en pacientes con trastornos psicóticos no modificó el clearance de antipirina o la recuperación urinaria de metabolitos de antipirina. Estos resultados indican que la quetiapina no induce significativamente las enzimas hepáticas pertenecientes al citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la antipirina.

REACCIONES ADVERSAS:
La seguridad de la formulación de liberación inmediata de quetiapina ha sido evaluada en más de 4000 pacientes en estudios clínicos.
En estudios clínicos controlados en pacientes con depresión bipolar, 12,3% y 19% de los pacientes tratados respectivamente con 300 mg y 600 mg de quetiapina y 5,2% del grupo placebo discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas.
En estudios clínicos controlados de corta duración en pacientes con manía bipolar aguda, las reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento afectaron al 5,7% de los pacientes tratados con quetiapina como monoterapia (vs. 5,1% del grupo placebo) y al 3,6% de los pacientes tratados con quetiapina como tratamiento adyuvante (vs. 5,9% del grupo placebo).
En estudios clínicos controlados en pacientes esquizofrénicos, en general, se observó una ligera diferencia en la incidencia de discontinuación debido a reacciones adversas (4% para quetiapina vs. 3% para placebo). Las reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento consideradas relacionadas con la droga fueron: somnolencia e hipotensión.
Con incidencia ≥1% e independientemente de la indicación se han reportado:
Cardiovasculares: taquicardia, hipotensión postural, palpitaciones.
Gastrointestinales: sequedad bucal, constipación, vómitos, dispepsia, gastroenteritis, incremento de la gamma-GT, anorexia.
Metabólicos y nutricionales: incremento del peso, incremento de la SGPT, incremento de la SGOT, edema periférico, incremento del apetito.
Nerviosos: agitación, somnolencia, mareos, ansiedad, hipertonía, disartria, temblor, sedación, letargo.
Respiratorios: faringitis, rinitis, incremento de la tos, disnea, congestión nasal.
Dermatológicos: rash, sudoración.
Sensoriales: ambliopía, sequedad bucal.
Hematológicos: leucopenia.
Otros: cefalea, dolor, astenia, dolor abdominal, dolor de espalda, fiebre, síndrome gripal, fatiga.
Efectos adversos dosis dependientes: estudios clínicos comparativos con la formulación de liberación inmediata de quetiapina 75, 150, 300 mg/día o placebo en el tratamiento de la esquizofrenia revelan una dependencia con la dosis de los siguientes efectos adversos: dispepsia, dolor abdominal y aumento de peso.
Síntomas extrapiramidales: en estudios placebo controlados, la incidencia de síntomas extrapiramidales en el grupo tratado con quetiapina fue comparable a la del grupo que recibió placebo.
Cambios en los signos vitales: el tratamiento con quetiapina se asoció con hipotensión ortostática (Véase PRECAUCIONES).
Cambios en el peso: Véase PRECAUCIONES.
Cambios en los parámetros de laboratorio: la evaluación premarketing sugirió que el tratamiento con quetiapina se puede asociar con un incremento de SGPT y del colesterol total y triglicéridos.
En un estudio clínico de tres brazos (formulación de liberación inmediata de quetiapina, formulación de liberación prolongada de quetiapina y placebo), la incidencia de recuento de neutrófilos <1000 mm^3 en pacientes con recuento de neutrófilos basal normal y de al menos un seguimiento de laboratorio disponible, fue de 1,5% entre los pacientes tratados con cualquiera de las dos formulaciones de quetiapina y de 0,8% en el grupo placebo (Véase PRECAUCIONES).
Cambios en el ECG: en estudios clínicos placebo controlados no se han observado cambios significativos en el ECG en pacientes tratados con quetiapina, en comparación con placebo. Sin embargo, el tratamiento con quetiapina se asoció con taquicardia y un incremento promedio de la frecuencia cardíaca de 7 latidos/minuto (vs. 1 latido/minuto con placebo). Esta leve tendencia para inducir taquicardia puede relacionarse con el potencial de quetiapina de inducir cambios ortostáticos.
Reportes post-comercialización: desde la introducción de quetiapina en el mercado se han reportado los siguientes eventos adversos: leucopenia/neutropenia, agranulocitosis, anafilaxia, hiponatremia, rabdomiolisis, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de piernas inquietas, cardiomiopatía, miocarditis, trombocitopenia.

SOBREDOSIFICACION:
La experiencia premarketing incluye 6 reportes de sobredosis aguda con quetiapina, sin consecuencias fatales.
En general, los signos y síntomas reportados correspondieron a una exacerbación de los efectos farmacológicos: somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión.
En la experiencia postmarketing, se reportaron muy raros casos de sobredosis de quetiapina (como monoterapia) que resultaron en muerte, coma o prolongación del QTc.
Tratamiento sintomático: establecer y mantener una vía aérea permeable. Asegurar una adecuada oxigenación y ventilación. Realizar lavado gástrico (tras la intubación, si el paciente está inconsciente) o administrar carbón activado junto con un laxante. No se recomienda la inducción de emesis, debido al riesgo de aspiración si el paciente está adormecido o si experimenta convulsiones o reacciones distónicas de cabeza y cuello.
Deberá efectuarse un monitoreo electrocardiográfico continuo a fin de detectar arritmias. En caso de requerirse, administrar una terapia antiarrítmica. Se desaconseja la administración de disopiramida, procainamida y quinidina, debido al potencial incremento en el riesgo de prolongación del intervalo QT. De manera similar, es razonable esperar que las propiedades α-bloqueantes del bretilio se adicionen a la de la quetiapina, incrementando el efecto hipotensor de dicha droga.
No existe antídoto específico para quetiapina. En el tratamiento de la sobredosis, se deberá considerar la posibilidad de que estén involucradas varias drogas.
En caso de hipotensión y colapso circulatorio, administrar fluidos i.v. y/o agentes simpaticomiméticos. Evitar la administración de epinefrina y dopamina, dado que la estimulación β-adrenérgica puede exacerbar la hipotensión, en el contexto del bloqueo α-adrenérgico inducido por la quetiapina.
En caso de presentarse síntomas extrapiramidales severos se recomienda administrar anticolinérgicos.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-2247 / 4962-6666.
Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Sin T.A.C.C.
Este Medicamento es Libre de Gluten

PRESENTACION:
Biatrix 25: envases con 10, 30 y 60 comprimidos rec. ranurados.

Comprimidos redondos, color marrón, ranurados.

Biatrix 100 envases con 30 y 60 comprimidos rec. ranurados.

Comprimidos redondos, color amarillo, ranurados, codificados en una cara con BTX 100 y con isotipo de identificación Baliarda en la otra cara.

Biatrix 200: envases con 30 y 60 comprimidos rec. ranurados.

Comprimidos redondos, color blanco, ranurados, codificados en una cara con BTX 200 y con isotipo de identificación Baliarda en la otra cara.

Biatrix 300: envases con 30 comprimidos rec. ranurados.

Comprimidos redondos, color celeste, ranurados, codificados en una cara con BTX 300 y con logotipo Baliarda en la otra cara.

CONDICIONES DE CONSERVACION:
Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 53.276
Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento.
Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico.
Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Ultima revisión: Marzo 2010

Baliarda S.A.
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

4209137