



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N° 1 6 3 5

BUENOS AIRES, 08 ABR 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016437-09-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS PHOENIX S.A. I.C.F. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

11 6 3 5

para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº 1635

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial QUEPAX XR y nombre/s genérico/s QUETIAPINA HEMIFUMARATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por LABORATORIOS PHOENIX S.A. I.C.F., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1 6 3 5

comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscribase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-016437-09-7

DISPOSICIÓN N°:

1 6 3 5

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD
MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

1 6 3 5

Nombre comercial: QUEPAX XR.

Nombre/s genérico/s: QUETIAPINA HEMIFUMARATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: AV. GRAL. LEMOS 2809. B1614BHD
VILLA DE MAYO. PCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE LIBERACION EXTENDIDA.

Nombre Comercial: QUEPAX XR.

Clasificación ATC: no5.

Indicación/es autorizada/s : Esquizofrenia: Indicado para el tratamiento del episodio agudo y como tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia (DSM IV). Trastorno bipolar: Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar (DSM IV), Episodios maníacos agudos asociados con trastorno bipolar I, tanto en monoterapia como en combinación con litio o ácido



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A. 7.

1635

valproico. Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I en combinación con litio ó valproico.

Concentración/es: 50 MG de QUETIAPINA HEMIFUMARATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: QUETIAPINA HEMIFUMARATO 50 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.5 MG, DIOXIDO DE TITANIO 0.38 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3.6 MG, POLIETILENGLICOL 6000 0.36 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.16 MG, OXIDO DE POLIETILENO 45 MG, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO ANHIDRO 30.25 MG, BUTILHIDROXITOLUENO 0.75 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 14.5 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: 15, 30, 45, 60, 100 y 180 COMPRIMIDOS (LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 45, 60, 100 y 180 COMPRIMIDOS (LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: A TEMPERATURA AMBIENTE, EN LUGAR SECO, PROTEGIDO DE LA LUZ.; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

AS



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

1 6 3 5

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE LIBERACION EXTENDIDA (2).

Nombre Comercial: QUEPAX XR .

Clasificación ATC: no5 .

Indicación/es autorizada/s : Esquizofrenia: Indicado para el tratamiento del episodio agudo y como tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia (DSM IV). Trastorno bipolar: Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar (DSM IV), Episodios maníacos agudos asociados con trastorno bipolar I, tanto en monoterapia como en combinación con litio o ácido valproico. Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I en combinación con litio ó valproico.

Concentración/es: 150 MG de QUETIAPINA HEMIFUMARATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: QUETIAPINA HEMIFUMARATO 150 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.5 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.62 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 10.8 MG, POLIETILENGLICOL 6000 1.08 MG, OXIDO DE POLIETILENO 135 MG, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO ANHIDRO 90.75 MG, BUTILHIDROXITOLUENO 2.25 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 44.5 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: 15, 30, 45, 60, 100 y 180 COMPRIMIDOS (LOS DOS ULTIMOS DE USO



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

1635

HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 45, 60, 100 y 180 COMPRIMIDOS (LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE, EN LUGAR SECO, PROTEGIDO DE LA LUZ.; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE LIBERACION EXTENDIDA (3).

Nombre Comercial: QUEPAX XR .

Clasificación ATC: no5 .

Indicación/es autorizada/s : Esquizofrenia: Indicado para el tratamiento del episodio agudo y como tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia (DSM IV). Trastorno bipolar: Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar (DSM IV), Episodios maníacos agudos asociados con trastorno bipolar I, tanto en monoterapia como en combinación con litio o ácido valproico. Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I en combinación con litio ó valproico.

Concentración/es: 200 MG de QUETIAPINA HEMIFUMARATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: QUETIAPINA HEMIFUMARATO 200 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6 MG, DIOXIDO DE TITANIO 2.255 MG,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

1 6 3 5

HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 14.4 MG, POLIETILENGLICOL 6000 1.44 MG,
OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.105 MG, OXIDO DE POLIETILENO 180 MG,
FOSFATO DIBASICO DE CALCIO ANHIDRO 121 MG, BUTILHIDROXITOLUENO 3
MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 60 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: 15, 30, 45, 60, 100 y 180 COMPRIMIDOS (LOS DOS ULTIMOS DE USO
HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 45, 60, 100 y 180 COMPRIMIDOS (LOS DOS
ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE, EN LUGAR SECO, PROTEGIDO
DE LA LUZ.; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE LIBERACION PROLONGADA (4).

Nombre Comercial: QUEPAX XR .

Clasificación ATC: no5 .

Indicación/es autorizada/s : Esquizofrenia: Indicado para el tratamiento del episodio agudo y
como tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia (DSM IV). Trastorno bipolar:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

1635

Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar (DSM IV), Episodios maníacos agudos asociados con trastorno bipolar I, tanto en monoterapia como en combinación con litio o ácido valproico. Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I en combinación con litio o valproico.

Concentración/es: 300 MG de QUETIAPINA HEMIFUMARATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: QUETIAPINA HEMIFUMARATO 300 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9 MG, DIOXIDO DE TITANIO 3.354 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 21.6 MG, POLIETILENGLICOL 6000 2.16 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.086 MG, OXIDO DE POLIETILENO 270 MG, FOSFATO DE SODIO DIBASICO ANHIDRO 181.5 MG, BUTILHIDROXITOLUENO 4.5 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 90 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: 15, 30, 45, 60, 100 y 180 COMPRIMIDOS (LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 45, 60, 100 y 180 COMPRIMIDOS (LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE, EN LUGAR SECO, PROTEGIDO



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

1635

DE LA LUZ.; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE LIBERACION PROLONGADA (5).

Nombre Comercial: QUEPAX XR .

Clasificación ATC: no5 .

Indicación/es autorizada/s : Esquizofrenia: Indicado para el tratamiento del episodio agudo y como tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia (DSM IV). Trastorno bipolar: Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar (DSM IV). Episodios maníacos agudos asociados con trastorno bipolar I, tanto en monoterapia como en combinación con litio o ácido valproico. Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I en combinación con litio ó valproico.

Concentración/es: 400 MG de QUETIAPINA HEMIFUMARATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: QUETIAPINA HEMIFUMARATO 400 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9 MG, DIOXIDO DE TITANIO 3.24 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 21.6 MG, POLIETILENGLICOL 6000 2.16 MG, OXIDO DE POLIETILENO 212 MG, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO ANHIDRO 123.5 MG, BUTILHIDROXITOLUENO 4.5 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 90 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: 15, 30, 45, 60, 100 y 180 COMPRIMIDOS (LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 45, 60, 100 y 180 COMPRIMIDOS (LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Periodo de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE, EN LUGAR SECO, PROTEGIDO DE LA LUZ.; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

DISPOSICIÓN Nº:

1163

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

1 6 3 5

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
ANMAT.



PHOENIX

9. PROYECTO DE ROTULO

15 comprimidos

Industria Argentina

QUEPAX XR

QUETIAPINA HEMIFUMARATO 50 MG

Comprimidos recubiertos de liberación extendida

Venta Bajo Receta Archivada Psi. IV

Fórmula

Cada comprimido recubierto de liberación extendida, contiene:

Quetiapina hemifumarato 58 mg (equiv. a 50 mg de quetiapina base)

Excipientes: óxido de polietileno 45 mg; fosfato dibásico de calcio anhidro 30,25 mg; butilhidroxitolueno 0,75 mg; celulosa microcristalina pH 102 14,50 mg; estearato de magnesio 1,50 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 3,60 mg; polietilenglicol 6000 0,360 mg; óxido de hierro rojo 0,160 mg; dióxido de titanio 0,380 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote N°

Fecha de Vencimiento: ... / ...

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR FRESCO Y SECO, PROTEGIDO DE LA LUZ. NO EXPONER A TEMPERATURAS MAYORES DE 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Omar E. Villanueva – Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S.A.I.C. y F.


Humahuaca 4065/79 –C1192ACC- Ciudad de Buenos Aires

Av. Gral. Juan G. Lemos 2809, Villa de Mayo, (B1614BHD), Pcia. de Buenos Aires.

E-mail: info@phoenix.com.ar

Nota: Mismo rótulo se usará para envases conteniendo 30, 45 y 60 comprimidos con la sola modificación de su contenido.

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en Sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".


Dr. SAUL AIZEN
APODERADO
DNI 4.160.289


Dr. OMAR E. VILLANUEVA
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. N° 8036

1635



PHOENIX

- HOSPITALARIO -

9. PROYECTO DE ROTULO

100 comprimidos

Industria Argentina

QUEPAX XR

QUETIAPINA HEMIFUMARATO 50 MG

Comprimidos recubiertos de liberación extendida

Venta Bajo Receta Archivada Psi. IV

Fórmula

Cada comprimido recubierto de liberación extendida, contiene:

Quetiapina hemifumarato 58 mg (equiv. a 50 mg de quetiapina base)

Excipientes: óxido de polietileno 45 mg; fosfato dibásico de calcio anhidro 30,25 mg; butilhidroxitolueno 0,75 mg; celulosa microcristalina pH 102 14,50 mg; estearato de magnesio 1,50 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 3,60 mg; polietilenglicol 6000 0,360 mg; óxido de hierro rojo 0,160 mg; dióxido de titanio 0,380 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote N°

Fecha de Vencimiento: ... / ...

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR FRESCO Y SECO, PROTEGIDO DE LA LUZ. NO EXPONER A TEMPERATURAS MAYORES DE 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Omar E. Villanueva – Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.


Laboratorios PHOENIX S.A.I.C. y F.

Humahuaca 4065/79 –C1192ACC- Ciudad de Buenos Aires

Av. Gral. Juan G. Lemos 2809, Villa de Mayo, (B1614BHD), Pcia. de Buenos Aires.

E-mail: info@phoenix.com.ar

Nota: Mismo rótulo se usará para envases conteniendo 180 comprimidos con la modificación de su contenido.


Dr. SAUL AIZEN
ARQUERANO
DNI 4.160.289


Dr. OMAR E. VILLANUEVA
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. N° 8036

11635



PHOENIX

9. PROYECTO DE ROTULO

15 comprimidos

Industria Argentina
QUEPAX XR

QUETIAPINA HEMIFUMARATO 150 MG
Comprimidos recubiertos de liberación extendida
Venta Bajo Receta Archivada Psi. IV

Fórmula

Cada comprimido recubierto de liberación extendida, contiene:
Quetiapina hemifumarato 173 mg (equiv. a 150 mg de quetiapina base)
Excipientes: óxido de polietileno 135 mg; fosfato dibásico de calcio anhidro 90,75 mg;
butilhidroxitolueno 2,25 mg; celulosa microcristalina pH 102 44,50 mg; estearato de
magnesio 4,50 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 10,80 mg; polietilenglicol 6000 1,08 mg;
dióxido de titanio 1,62 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote N°

Fecha de Vencimiento: ... / ...

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR FRESCO Y SECO, PROTEGIDO DE LA LUZ. NO EXPONER A TEMPERATURAS MAYORES DE 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S.A.I.C. y F.

Humahuaca 4065/79 -C1192ACC- Ciudad de Buenos Aires

Av. Gral. Juan G. Lemos 2809, Villa de Mayo, (B1614BHD), Pcia. de Buenos Aires.

E-mail: info@phoenix.com.ar

Nota: Mismo rótulo se usará para envases conteniendo 30, 45 y 60 comprimidos con la sola modificación de su contenido.

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en Sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Dr. SAUL AIZEN
APODERADO
DNI 4.160.289

Dr. OMAR E. VILLANUEVA
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. N° 8036



PHOENIX

- HOSPITALARIO -

9. PROYECTO DE ROTULO

100 comprimidos

Industria Argentina

QUEPAX XR

QUETIAPINA HEMIFUMARATO 150 MG

Comprimidos recubiertos de liberación extendida

Venta Bajo Receta Archivada Psi. IV

Fórmula

Cada comprimido recubierto de liberación extendida, contiene:

Quetiapina hemifumarato 173 mg (equiv. a 150 mg de quetiapina base)

Excipientes: óxido de polietileno 135 mg; fosfato dibásico de calcio anhidro 90,75 mg; butilhidroxitolueno 2,25 mg; celulosa microcristalina pH 102 44,50 mg; estearato de magnesio 4,50 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 10,80 mg; polietilenglicol 6000 1,08 mg; dióxido de titanio 1,62 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote N°

Fecha de Vencimiento: ... / ...

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR FRESCO Y SECO, PROTEGIDO DE LA LUZ. NO EXPONER A TEMPERATURAS MAYORES DE 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Omar E. Villanueva – Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S.A.I.C. y F.

Humahuaca 4065/79 –C1192ACC- Ciudad de Buenos Aires

Av. Gral. Juan G. Lemos 2809, Villa de Mayo, (B1614BHD), Pcia. de Buenos Aires.

E-mail: info@phoenix.com.ar

Nota: Mismo rótulo se usará para envases conteniendo 180 comprimidos con la sola modificación de su contenido.

Dr. SAUL AIZEN
APODERADO
DNI 4.160.288

Dr. OMAR E. VILLANUEVA
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. N° 8036

1635



PHOENIX

9. PROYECTO DE ROTULO

15 comprimidos

Industria Argentina

QUEPAX XR

QUETIAPINA HEMIFUMARATO 200 MG

Comprimidos recubiertos de liberación extendida

Venta Bajo Receta Archivada Psi. IV

Fórmula

Cada comprimido recubierto de liberación extendida, contiene:
Quetiapina hemifumarato 230 mg (equiv. a 200 mg de quetiapina base)
Excipientes: óxido de polietileno 180 mg; fosfato dibásico de calcio anhidro 121,0 mg; butilhidroxitolueno 3,00 mg; celulosa microcristalina pH 102 60,00 mg; estearato de magnesio 6,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 14,40 mg; polietilenglicol 6000 1,44 mg; óxido de hierro amarillo 0,105 mg; dióxido de titanio 2,255 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote N°

Fecha de Vencimiento: ... / ...

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR FRESCO Y SECO, PROTEGIDO DE LA LUZ. NO EXPONER A TEMPERATURAS MAYORES DE 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S.A.I.C. y F.

Humahuaca 4065/79 -C1192ACC- Ciudad de Buenos Aires

Av. Gral. Juan G. Lemos 2809, Villa de Mayo, (B1614BHD), Pcia. de Buenos Aires.

E-mail: info@phoenix.com.ar

Nota: Mismo rótulo se usará para envases conteniendo 30, 45 y 60 comprimidos con la sola modificación de su contenido.

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en Sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".


Dr. SAUL AIZEN
APODERADO
DNI 4.180.288


Dr. OMAR E. VILLANUEVA
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. N° 8086



PHOENIX

- HOSPITALARIO -

9. PROYECTO DE ROTULO

100 comprimidos

Industria Argentina

QUEPAX XR

QUETIAPINA HEMIFUMARATO 200 MG

Comprimidos recubiertos de liberación extendida

Venta Bajo Receta Archivada Psi. IV

Fórmula

Cada comprimido recubierto de liberación extendida, contiene:

Quetiapina hemifumarato 230 mg (equiv. a 200 mg de quetiapina base)

Excipientes: óxido de polietileno 180 mg; fosfato dibásico de calcio anhidro 121,0 mg; butilhidroxitolueno 3,00 mg; celulosa microcristalina pH 102 60,00 mg; estearato de magnesio 6,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 14,40 mg; polietilenglicol 6000 1,44 mg; óxido de hierro amarillo 0,105 mg; dióxido de titanio 2,255 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote N°

Fecha de Vencimiento: ... / ...

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR FRESCO Y SECO, PROTEGIDO DE LA LUZ. NO EXPONER A TEMPERATURAS MAYORES DE 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Omar E. Villanueva – Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S.A.I.C. y F.

Humahuaca 4065/79 –C1192ACC- Ciudad de Buenos Aires

Av. Gral. Juan G. Lemos 2809, Villa de Mayo, (B1614BHD), Pcia. de Buenos Aires.

E-mail: info@phoenix.com.ar

Nota: Mismo rótulo se usará para envases conteniendo 180 comprimidos con la sola modificación de su contenido.

Dr. SAUL ALZEN
APODERADO
DNI 4.180.289

Dr. OMAR E. VILLANUEVA
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. N° 8036

11635



PHOENIX

9. PROYECTO DE ROTULO

15 comprimidos

Industria Argentina

QUEPAX XR

QUETIAPINA HEMIFUMARATO 300 MG

Comprimidos recubiertos de liberación extendida

Venta Bajo Receta Archivada Psi. IV

Fórmula

Cada comprimido recubierto de liberación extendida, contiene:

Quetiapina hemifumarato 345 mg (equiv. a 300 mg de quetiapina base)

Excipientes: óxido de polietileno 270 mg; fosfato dibásico de calcio anhidro 181,50 mg; butilhidroxitolueno 4,50 mg; celulosa microcristalina pH 102 90,00 mg; estearato de magnesio 9,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 21,60 mg; polietilenglicol 6000 2,160mg; óxido de hierro amarillo 0,086 mg; dióxido de titanio 3,340 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote N°

Fecha de Vencimiento: ... / ...

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR FRESCO Y SECO, PROTEGIDO DE LA LUZ. NO EXPONER A TEMPERATURAS MAYORES DE 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Omar E. Villanueva – Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S.A.I.C. y F.

Humahuaca 4065/79 –C1192ACC- Ciudad de Buenos Aires

Av. Gral. Juan G. Lemos 2809, Villa de Mayo, (B1614BHD), Pcia. de Buenos Aires.

E-mail: info@phoenix.com.ar

Nota: Mismo rótulo se usará para envases conteniendo 30, 45 y 60 comprimidos con la sola modificación de su contenido.

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en Sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Dr. SAUL AIZEN
APODERADO
DNI 4.160.289

Dr. OMAR E. VILLANUEVA
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 8086

1635



PHOENIX

- HOSPITALARIO -

9. PROYECTO DE ROTULO

100 comprimidos

Industria Argentina

QUEPAX XR

QUETIAPINA HEMIFUMARATO 300 MG

Comprimidos recubiertos de liberación extendida

Venta Bajo Receta Archivada Psi. IV

Fórmula

Cada comprimido recubierto de liberación extendida, contiene:

Quetiapina hemifumarato 345 mg (equiv. a 300 mg de quetiapina base)

Excipientes: óxido de polietileno 270 mg; fosfato dibásico de calcio anhidro 181,50 mg; butilhidroxitolueno 4,50 mg; celulosa microcristalina pH 102 90,00 mg; estearato de magnesio 9,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 21,60 mg; polietilenglicol 6000 2,160mg; óxido de hierro amarillo 0,086 mg; dióxido de titanio 3,340 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote N°

Fecha de Vencimiento: ... / ...

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR FRESCO Y SECO, PROTEGIDO DE LA LUZ. NO EXPONER A TEMPERATURAS MAYORES DE 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Omar E. Villanueva – Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.


Laboratorios PHOENIX S.A.I.C. y F.

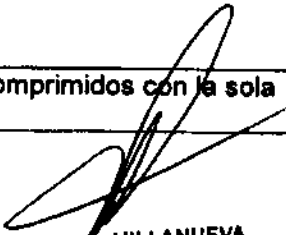
Humahuaca 4065/79 –C1192ACC- Ciudad de Buenos Aires

Av. Gral. Juan G. Lemos 2809, Villa de Mayo, (B1614BHD), Pcia. de Buenos Aires.

E-mail: info@phoenix.com.ar

Nota: Mismo rótulo se usará para envases conteniendo 180 comprimidos con la sola modificación de su contenido.


Dr. SAUL AIZEN
APODERADO
DNI 4.180.289


Dr. OMAR E. VILLANUEVA
DIRECTOR TECNICO
M.N. N° 8036

1635



PHOENIX

9. PROYECTO DE ROTULO

15 comprimidos

Industria Argentina

QUEPAX XR

QUETIAPINA HEMIFUMARATO 400 MG

Comprimidos recubiertos de liberación extendida

Venta Bajo Receta Archivada Psi. IV

Fórmula

Cada comprimido recubierto de liberación extendida, contiene:

Quetiapina hemifumarato 461 mg (equiv. a 400 mg de quetiapina base)

Excipientes: óxido de polietileno 212 mg; fosfato dibásico de calcio anhidro 123,50 mg; butilhidroxitolueno 4,50 mg; celulosa microcristalina pH 102 90,00 mg; estearato de magnesio 9,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 21,60 mg; polietilenglicol 6000 2,160 mg; dióxido de titanio 3,240 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote N°

Fecha de Vencimiento: ... / ...

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR FRESCO Y SECO, PROTEGIDO DE LA LUZ. NO EXPONER A TEMPERATURAS MAYORES DE 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Omar E. Villanueva – Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S.A.I.C. y F.

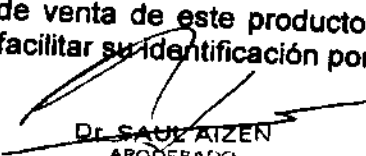
Humahuaca 4065/79 – C1192ACC- Ciudad de Buenos Aires

Av. Gral. Juan G. Lemos 2809, Villa de Mayo, (B1614BHD), Pcia. de Buenos Aires.

E-mail: info@phoenix.com.ar

Nota: Mismo rótulo se usará para envases conteniendo 30, 45 y 60 comprimidos con la sola modificación de su contenido.

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en Sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".


Dr. SAUL AIZEN
APODERADO
DNI 4.130.288


Dr. OMAR E. VILLANUEVA
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. N° 8036

1635



PHOENIX

- HOSPITALARIO -

9. PROYECTO DE ROTULO

100 comprimidos

Industria Argentina

QUEPAX XR

QUETIAPINA HEMIFUMARATO 400 MG

Comprimidos recubiertos de liberación extendida

Venta Bajo Receta Archivada Psi. IV

Fórmula

Cada comprimido recubierto de liberación extendida, contiene:

Quetiapina hemifumarato 461 mg (equiv. a 400 mg de quetiapina base)
Excipientes: óxido de polietileno 212 mg; fosfato dibásico de calcio anhidro 123,50 mg; butilhidroxitolueno 4,50 mg; celulosa microcristalina pH 102 90,00 mg; estearato de magnesio 9,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 21,60 mg; polietilenglicol 6000 2,160 mg; dióxido de titanio 3,240 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Lote N°

Fecha de Vencimiento: ... / ...

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR FRESCO Y SECO, PROTEGIDO DE LA LUZ. NO EXPONER A TEMPERATURAS MAYORES DE 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Omar E. Villanueva – Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

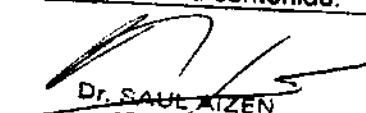
Laboratorios PHOENIX S.A.I.C. y F.

Humahuaca 4065/79 –C1192ACC- Ciudad de Buenos Aires

Av. Gral. Juan G. Lemos 2809, Villa de Mayo, (B1614BHD), Pcia. de Buenos Aires.

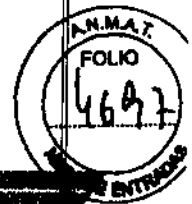
E-mail: info@phoenix.com.ar

Nota: Mismo rótulo se usará para envases conteniendo 180 comprimidos con la sola modificación de su contenido.


Dr. SAUL AIZEN
APODERADO
DNI 4.160.238


Dr. OMAR E. VILLANUEVA
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. N° 8036

1635



PHOENIX

8. PROYECTO DE PROSPECTO

**INDUSTRIA ARGENTINA
QUEPAX XR
QUETIAPINA HEMIFUMARATO**
Comprimidos recubiertos de liberación extendida de
50-150-200-300-400 mg
Venta Bajo Receta Archivada Psi.IV

FORMULAS:

Cada comprimido recubierto de liberación extendida de 50 mg, contiene:
Quetiapina hemifumarato 58 mg (equiv. a 50 mg de quetiapina base)
Excipientes: óxido de polietileno 45 mg; fosfato dibásico de calcio anhidro 30,25 mg; butilhidroxitolueno 0,75 mg; celulosa microcristalina pH 102 14,50 mg; estearato de magnesio 1,50 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 3,60 mg; polietilenglicol 6000 0,360 mg; óxido de hierro rojo 0,160 mg; dióxido de titanio 0,380 mg.

Cada comprimido recubierto de liberación extendida de 150 mg, contiene:
Quetiapina hemifumarato 173 mg (equiv. a 150 mg de quetiapina base)
Excipientes: óxido de polietileno 135 mg; fosfato dibásico de calcio anhidro 90,75 mg; butilhidroxitolueno 2,25 mg; celulosa microcristalina pH 102 44,50 mg; estearato de magnesio 4,50 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 10,80 mg; polietilenglicol 6000 1,08 mg; dióxido de titanio 1,62 mg.

Cada comprimido recubierto de liberación extendida de 200 mg, contiene:
Quetiapina hemifumarato 230 mg (equiv. a 200 mg de quetiapina base)
Excipientes: óxido de polietileno 180 mg; fosfato dibásico de calcio anhidro 121,0 mg; butilhidroxitolueno 3,00 mg; celulosa microcristalina pH 102 60,00 mg; estearato de magnesio 6,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 14,40 mg; polietilenglicol 6000 1,44 mg; óxido de hierro amarillo 0,105 mg; dióxido de titanio 2,255 mg.

Cada comprimido recubierto de liberación extendida de 300 mg, contiene:
Quetiapina hemifumarato 345 mg (equiv. a 300 mg de quetiapina base)
Excipientes: óxido de polietileno 270 mg; fosfato dibásico de calcio anhidro 181,50 mg; butilhidroxitolueno 4,50 mg; celulosa microcristalina pH 102 90,00 mg; estearato de magnesio 9,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 21,60 mg; polietilenglicol 6000 2,160 mg; óxido de hierro amarillo 0,086 mg; dióxido de titanio 3,354 mg.

Cada comprimido recubierto de liberación extendida de 400 mg contiene:
Quetiapina hemifumarato 461 mg (equiv. a 400 mg de quetiapina base)
Excipientes: óxido de polietileno 212 mg; fosfato dibásico de calcio anhidro 123,50 mg; butilhidroxitolueno 4,50 mg; celulosa microcristalina pH 102 90,00 mg; estearato de magnesio 9,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 21,60 mg; polietilenglicol 6000 2,160 mg; dióxido de titanio 3,240 mg.

SABAL ALLEN
CO-DIRECTOR TECNICO
REGISTRADO
DNI-4.169.029

1635



PHOENIX

ACCION TERAPEUTICA

Antipsicótico.

INDICACIONES

QUEPAX XR está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar.

Esquizofrenia:

QUEPAX XR está indicado para el tratamiento agudo y el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia (DSM IV)

Trastorno bipolar:

- Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar (DSM IV)
- Episodios maníacos agudos asociados con trastorno bipolar I, tanto en monoterapia como en combinación con litio o valproico.
- Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I en combinación con litio o valproico.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción:

Quetiapina es un antipsicótico atípico. Interactúa con un amplio número de receptores de neurotransmisores. Quetiapina presenta mayor afinidad por los receptores cerebrales de serotonina 5HT₂ que por los de dopamina D₁ y D₂. Por otro lado N-desalquil-quetiapina, el principal metabolito activo de quetiapina en plasma, presenta alta afinidad por el transportador de norepinefrina. Quetiapina y N-desalquil-quetiapina también presentan alta afinidad por receptores histaminérgicos y α₁ adrenérgicos, con menor afinidad por los receptores α₂ adrenérgicos y 5HT₁, serotoninérgicos. Quetiapina no presenta afinidad por los receptores muscarínicos colinérgicos ni por los receptores para benzodiazepinas

Efectos farmacodinámicos:

Quetiapina es activa en las pruebas de actividad antipsicótica; por ejemplo, la prueba de evitación condicionada. También bloquea la acción de los agonistas dopaminérgicos, lo que se traduce tanto en el comportamiento como electrofisiológicamente y eleva la concentración de metabolitos de dopamina, un índice neuroquímico del bloqueo de receptores dopaminérgicos D₂.

Los resultados de estudios en animales que permiten pronosticar la aparición de síntomas extrapiramidales (SEP), revelaron que quetiapina sólo produce una ligera catalepsia cuando se administran dosis eficaces para bloquear los receptores D₂, que quetiapina causa reducción selectiva en la despolarización de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas A10, versus las neuronas nigroestriatales A9 involucradas en la función motora y que muestra una mínima capacidad distónica en monos sensibilizados con neurolepticos.

FARMACOCINÉTICA

Luego de la administración de quetiapina en dosis múltiples hasta una dosis total diaria de 800mg, administrada en dosis divididas, la concentración plasmática de quetiapina y N-desalquil-quetiapina, el principal metabolito activo de la quetiapina, fueron proporcionales a la dosis diaria total. Es predecible acumulación con dosis múltiples. El área bajo la curva (ABC) y la concentración máxima (C_{max}) media estable de la N-desalquil-quetiapina son de aproximadamente el 21-27% y 46-56%, con respecto a las observadas para la quetiapina. La

S. A. M. A. T.
DIRECTOR EJECUTIVO
APROBADO
DNI 2.180.000

PHOENIX

eliminación de la quetiapina se realiza principalmente mediante metabolismo hepático. La vida media terminal promedio es de aproximadamente 7 horas para la quetiapina y de 9 a 12 horas para la N-desalquil-quetiapina, dentro del rango clínico de dosificación. Se espera alcanzar concentraciones estables dentro de los dos días de dosificación. No es probable que QUEPAX XR interfiera con el metabolismo de fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P450.

Absorción: el fumarato de quetiapina alcanza las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 6 horas después de la administración. La quetiapina de liberación prolongada administrada una vez al día en estado de equilibrio tiene una biodisponibilidad comparable a una dosis diaria total equivalente de quetiapina administrada en forma dividida, dos veces al día. Se ha observado que una comida rica en grasas (aproximadamente 800 a 1.000 calorías) produce aumentos estadísticamente significativos en la $C_{máx}$ y el ABC de quetiapina XR del 44% al 52% y del 20% al 22%, respectivamente, para los comprimidos de 50mg y 300mg. En comparación, una comida liviana (aproximadamente 300 calorías) no tuvo efecto significativo en la $C_{máx}$ o el ABC de la quetiapina. Se recomienda que QUEPAX XR sea ingerido sin alimentos o con una comida liviana (Ver Posología/dosificación - modo de administración).

Distribución: la quetiapina se distribuye ampliamente en todo el cuerpo con un volumen aparente de distribución de 10 ± 4 l/kg. Se une en un 83% a las proteínas plasmáticas en concentraciones terapéuticas. *In vitro*, la quetiapina no afectó la unión de warfarina o diazepam a la albúmina sérica humana. A su vez, ni la warfarina ni el diazepam alteraron la unión de la quetiapina.

Metabolismo y eliminación: después de una dosis oral única de ^{14}C -quetiapina, menos del 1% de la dosis administrada fue excretada como droga inalterada, indicando que la quetiapina es altamente metabolizada. Aproximadamente el 73% y 20% de la dosis se recuperó en la orina y heces, respectivamente. De la fracción de dosis promedio de quetiapina libre y de su principal metabolito activo, menos del 5% se excreta en la orina. La quetiapina es ampliamente metabolizada por el hígado. Las principales vías metabólicas son la sulfoxidación para el metabolito sulfóxido y la oxidación para el metabolito ácido principal; ambos metabolitos son farmacológicamente inactivos. Estudios *in vitro* que utilizan microsomas de hígado humano revelaron que la isoenzima del citocromo P450 3A4 está involucrada en el metabolismo de la quetiapina a su principal metabolito sulfóxido, aunque inactivo, y a su metabolito activo N-desalquil quetiapina.

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

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

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

Insuficiencia renal: los pacientes con deterioro renal severo (clearance de creatinina [CL_{cr}] = $10-30$ ml/min/ $1,73m^2$) tuvieron un clearance oral medio un 25% más bajo que los sujetos normales ($CL_{cr} > 80$ ml/min/ $1,73m^2$), pero las concentraciones plasmáticas de quetiapina en sujetos con insuficiencia renal estuvieron dentro del rango de concentraciones observadas en sujetos normales que recibieron la misma dosis. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes.

Insuficiencia hepática: los pacientes con deterioro hepático tuvieron un clearance oral medio de quetiapina un 30% más bajo que los sujetos normales. En 2 de los 8 pacientes con deterioro hepático, el ABC y la $C_{máx}$ fueron 3 veces más altos que los generalmente observados en sujetos sanos. Debido a que la quetiapina es ampliamente metabolizada por



PHOENIX

el hígado, se esperan niveles plasmáticos más altos en la población con deterioro hepático, y puede necesitarse un ajuste de la dosificación. (Ver Posología/dosificación - modo de administración).

Interacción con otras drogas

Los datos *in vitro* de inhibición de enzimas sugieren que la quetiapina y 9 de sus metabolitos tendrían poco efecto inhibitorio en el metabolismo *in vivo* mediado por los citocromos P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. El clearance oral de la quetiapina aumenta mediante el inductor prototipo del citocromo P450 3A4, fenitoína, y disminuye por el inhibidor prototipo del citocromo P450 3A4, ketoconazol. Será necesario un ajuste de la dosis de la quetiapina si se coadministra con fenitoína o ketoconazol.

El clearance oral de quetiapina no es inhibido por el inhibidor enzimático no específico, cimetidina. La quetiapina en dosis de 750mg/día no afectó la farmacocinética de dosis únicas de antipirina, litio o lorazepam.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Los comprimidos de QUEPAX XR deben ser tragados enteros sin ser masticados, partidos o triturados. Es recomendable administrar lejos de las comidas o junto con una comida liviana (aproximadamente 300 calorías).

Esquizofrenia:

Dosis habitual. QUEPAX XR debe administrarse una vez al día, preferentemente por la noche. La dosis inicial recomendada es de 300mg/día. Se debe titular la dosis dentro de un rango de 400-800mg/día, dependiendo de la respuesta y tolerancia de cada paciente. Los aumentos de la dosis pueden realizarse en intervalos de 1 día como mínimo y con aumentos de hasta 300mg/día. La seguridad de las dosis superiores a 800mg/día no ha sido evaluada en ensayos clínicos.

Tratamiento de mantenimiento: si bien no hay abundante evidencia disponible para especificar cuánto tiempo debe permanecer en tratamiento el paciente tratado con quetiapina de liberación prolongada, se demostró que el fármaco es efectivo para retardar la aparición de recaídas en pacientes estabilizados con quetiapina de liberación prolongada en dosis de 400 a 800mg/día durante 16 semanas. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento, así como la dosis adecuada para tal fin.

Trastorno bipolar:

Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar:

Dosis habitual para el tratamiento agudo: QUEPAX XR debe administrarse una vez al día, preferentemente por la noche aumentando progresivamente la dosis hasta alcanzar 300mg/día en el día 4. (1° día QUEPAX XR 50 mg, 2° día QUEPAX XR 100 mg, 3° día QUEPAX XR 200 mg, 4° día QUEPAX XR® 300 mg).

Manía Bipolar

Dosis usual en monoterapia aguda o terapia combinada (con litio o ácido valproico): QUEPAX XR debe administrarse una vez al día, preferentemente por la noche comenzando con 300 mg el día 1 y 600 mg el día 2. La dosis de QUEPAX XR puede ajustarse entre 400 mg y 800 mg comenzando el día 3, según la respuesta y tolerancia individual de cada paciente.

PHOENIX

Tratamiento de mantenimiento para el trastorno bipolar

Si bien no se cuenta con evidencia sobre la duración del tratamiento con quetiapina de liberación prolongada, se ha demostrado el mantenimiento de la eficacia en el trastorno bipolar con quetiapina (administrada dos veces por día en un total de 400 a 800mg/ día) como terapia de mantenimiento con ácido valproico o litio. Generalmente en la fase de mantenimiento, los pacientes continuaron con la misma dosis con la que fueron estabilizados durante la fase de estabilización. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada del mismo.

Dosificación en poblaciones especiales

Debe considerarse una menor velocidad de titulación de la dosis y una dosis efectiva menor en pacientes geriátricos y en pacientes que están debilitados o con predisposición a reacciones hipotensivas. Cuando esté indicado, el incremento de la dosis debe realizarse con precaución en estos pacientes.

Los pacientes mayores deben empezar con QUEPAX XR 50mg/día y la dosis puede aumentarse diariamente de a 50mg/día, dependiendo de la respuesta y tolerancia individual del paciente.

Los pacientes con deterioro hepático deben comenzar con QUEPAX XR 50 mg/ día y la dosis puede aumentarse diariamente de a 50 mg/día hasta una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta y tolerancia individual del paciente. La eliminación de quetiapina se vio aumentada en presencia de fenitoína. Pueden requerirse dosis de mantenimiento más altas de quetiapina cuando se coadministra con fenitoína y otros inductores enzimáticos tales como carbamazepina y fenobarbital (ver interacciones).

Reinicio del tratamiento en pacientes previamente discontinuados: si bien no existen datos para especificar el reinicio del tratamiento, se recomienda que al recomenzar la terapia los pacientes que no han tomado QUEPAX XR por más de una semana, deberán seguir el esquema de dosificación inicial. El reinicio del tratamiento en pacientes que no han tomado QUEPAX XR por menos de una semana, puede no requerir un aumento gradual de la dosis, pudiendo reiniciarse el tratamiento con la dosis de mantenimiento.

Pacientes que pasan de QUEPAX comprimidos de liberación inmediata a QUEPAX XR.

Los pacientes que actualmente están siendo tratados con dosis múltiples de la formulación de liberación inmediata (por ejemplo 2 a 3 veces por día) pueden pasarse a QUEPAX XR en la dosis diaria total equivalente, tomada una vez por día. Pueden ser necesarios ajustes individuales de la dosificación.

Pacientes que pasan de otros antipsicóticos a QUEPAX XR.

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

[Handwritten signature]
COMERCIO
MAYORISTA
S.A. DE C.V.



PHOENIX

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Aumento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a demencia.

Los pacientes añosos con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos, tienen un aumento en el riesgo de muerte comparado con placebo. El análisis de esos pacientes en 17 estudios controlados con placebo (modo de duración: 10 semanas) reveló un riesgo de muerte en los pacientes tratados con droga de 1,6 a 1,7 veces que lo observado en pacientes tratados con placebo. En el curso de un estudio controlado de 10 semanas, la frecuencia de muertes en pacientes tratados con droga estuvo alrededor de 4,5%, en comparación con una frecuencia de alrededor del 2,6% en pacientes tratados con placebo. Si bien las causas de muerte variaron, la mayoría fueron de origen cardiovascular (por ej. insuficiencia cardíaca, muerte súbita o infecciosas, por ej. neumonía). QUEPAX XR no está indicado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia. QUEPAX XR debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para accidente cerebrovascular o *stroke*.

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio

Los pacientes adultos y de edad pediátrica con trastorno depresivo mayor pueden experimentar empeoramiento de la depresión y/o de la ideación y comportamiento suicida o cambios inusuales en la conducta, independientemente de estar recibiendo o no medicación antidepresiva y este riesgo puede persistir hasta que ocurra la remisión. La posibilidad de un intento de suicidio es un riesgo conocido en la depresión y en otras alteraciones psiquiátricas como la esquizofrenia. Sin embargo se ha planteado la preocupación por el posible rol de los antidepresivos en inducir un empeoramiento de la depresión y la ideación suicida en algunos pacientes durante las etapas tempranas del tratamiento. Estudios controlados con placebo a corto plazo de drogas antidepresivas (IRSS y otros) mostraron que aumentaban el riesgo de ideación y de la conducta suicida en niños y adolescentes (18 a 24 años) con diagnóstico de depresión mayor y otros desórdenes psiquiátricos.

Estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de suicidio con el uso de antidepresivos comparado con placebo en adultos mayores de 24 años y hubo una reducción con antidepresivos comparado con placebo en adultos de 65 o más años.

El conjunto de análisis de estudios clínicos controlados con placebo realizados en niños y adolescentes con Depresión mayor, TOC (Trastorno Obsesivo Compulsivo), u otros desórdenes psiquiátricos abarcó un total de 24 estudios de 9 drogas antidepresivas que incluyeron aproximadamente 4000 pacientes. Los análisis de estudios controlados con placebo en adultos con Depresión Mayor y otros desórdenes psiquiátricos incluyeron un total de 295 estudios de 11 fármacos antidepresivos incluyendo aproximadamente 77000 pacientes. Se observó una variación considerable en el riesgo de suicidio entre las drogas, aunque con una tendencia al aumento en los pacientes jóvenes para todos los fármacos estudiados. El riesgo de suicidio fue mayor cuando la indicación fue el tratamiento de la Depresión Mayor. Las diferencias en el riesgo (droga vs. placebo) sin embargo se

[Handwritten signature]
SECRETARÍA DE SALUD
SECRETARÍA DE ESTADOS
SECRETARÍA DE ECONOMÍA



PHOENIX

mantuvieron relativamente estables dentro de cada grupo etario y a través de las distintas indicaciones.

En los estudios pediátricos no ocurrió ningún suicidio. Se observaron suicidios en los estudios realizados en adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a una conclusión sobre el efecto de las drogas sobre la incidencia de suicidio. Se desconoce si el riesgo de suicidio se extiende al uso prolongado, es decir por varios meses. Sin embargo existe importante evidencia de estudios controlados con placebo en el mantenimiento de adultos con depresión que muestra que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de depresión.

Todos los pacientes tratados con antidepresivos , para cualquier indicación deben ser adecuadamente monitoreados para evaluar empeoramiento clínico, riesgo de suicidio, y cambios en el comportamiento, especialmente durante los meses iniciales del tratamiento o en el momento de cambios en la dosis, ya sea incrementos o mermas.

Los siguientes síntomas han sido reportados en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos para el Trastorno Depresivo Mayor así como para otras indicaciones tanto psiquiátricas como no psiquiátricas: ansiedad, agitación, ataque de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad y agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía, y manía. Si bien no se ha establecido una relación causal entre la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la emergencia de impulsos suicidas, preocupa que estos síntomas sean puedan representar precursores de la emergencia de los impulsos suicidas.

Debe considerarse modificar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en aquellos pacientes cuya depresión es persistentemente peor o que han experimentado una emergencia suicida o síntomas que puedan ser precursores de empeoramiento de la depresión o de ideación suicida, especialmente si esos síntomas son severos de inicio súbito o no formaban parte de los síntomas actuales del paciente.

Los familiares y cuidadores de los pacientes tratados con antidepresivos para el Trastorno Depresivo Mayor u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas deben ser avisados sobre la necesidad de monitorear en los pacientes la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en la conducta , del resto de los síntomas descritos anteriormente, así como de la ideación suicida y reportar esos síntomas inmediatamente a los profesionales de la salud. Dicho monitoreo debe incluir la observación diaria por los familiares y cuidadores. La prescripción de QUEPAX XR debe ser realizada por el mínimo número de comprimidos para poder lograr un adecuado manejo del paciente y evitar el riesgo de sobredosis.

Rastrillaje de Enfermedad Bipolar:

Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del Trastorno Bipolar. Generalmente se cree que el tratamiento de dicho episodio con un único antidepresivo puede incrementar la posibilidad de precipitación de un episodio maníaco/mixto en pacientes con riesgo de presentar Trastorno Bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas descritos representa una conversión. Sin embargo, antes del inicio del tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas de depresión, deben ser evaluados para descartar posibilidades de diagnóstico de Trastorno Bipolar. Dicha evaluación deben incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo historia familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

[Handwritten signature]
COORDINADOR
Aprobado
D. R. F. 1998



PHOENIX

Hiperglucemia y Diabetes Mellitus

La hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis, coma hiperosmolar o muerte, ha sido reportada en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina. La evaluación de la relación entre el uso de este grupo de fármacos y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa es complicado por la posible e importante presencia de antecedentes de diabetes mellitus en los pacientes con esquizofrenia y el aumento en la incidencia de diabetes mellitus en la población general. Dada la existencia de estos factores contundentes, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las reacciones adversas asociadas a hiperglucemia no es totalmente comprendida. No se dispone de estimaciones precisas sobre el riesgo de reacciones adversas asociadas a hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comienzan un tratamiento con antipsicóticos atípicos deberían ser monitoreados regularmente en el control de la glucemia. Los pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus (ej. obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que empiezan el tratamiento con antipsicóticos atípicos deberían realizarse una glucemia de ayuno al inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Todo paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser evaluado buscando síntomas de hiperglucemia como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Aquellos pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos deben ser controlados con una determinación de glucemia en ayunas. En algunos casos la hiperglucemia se resolvió al discontinuar la administración del antipsicótico atípico, sin embargo existen pacientes que requirieron continuar con el tratamiento de la diabetes a pesar de haber discontinuado la administración del fármaco.

Hiperlipidemia

El porcentaje de pacientes tratados con quetiapina de liberación extendida que presentó hipercolesterolemia (valores de colesterol total mayores o iguales 240mg/dl) en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia fue de 9% vs. 9% (quetiapina XR vs. placebo), de 7% vs. 3% en pacientes con Depresión Bipolar y de 7% vs. 4% en pacientes con Manía Bipolar.

La presencia de hipertrigliceridemia (valores de triglicéridos plasmáticos mayores o iguales a 200mg/dl) fue en dichas patologías de 18% vs 5%, 8% vs.8% y 15% vs. 6%, respectivamente.

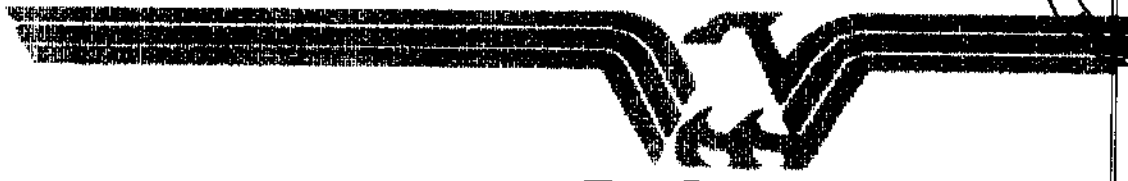
Aumento de peso

Se observó un aumento de peso mayor o igual al 7% del peso corporal en pacientes tratados por esquizofrenia en 10% vs. 5% de los pacientes tratados con quetiapina XR vs. placebo, y en los pacientes tratados por Depresión Bipolar y Manía Bipolar la incidencia fue de 8,2% vs. 0,8% y de 5,1% vs. 0%, respectivamente.

En pacientes con diagnóstico de esquizofrenia la proporción de pacientes que presentaron aumento de peso mayor al 7% del peso corporal fue comparada en 4 estudios clínicos de 3 a 6 semanas de evolución, revelando una mayor incidencia y con una diferencia estadísticamente significativa de aumento de peso para quetiapina de liberación prolongada (23%) comparada con placebo (6%).

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se ha reportado la presencia del Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) asociada con el uso de drogas antipsicóticas, incluyendo quetiapina. Se han reportado casos raros de SNM con quetiapina. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado



PHOENIX

mental alterado, y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso irregular o alteraciones de la presión arterial, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir aumento de la creatininfosfokinasa (CPK), mloglobinuria, (rabdmiolisis) e Insuficiencia renal aguda.

La evaluación diagnóstica de los pacientes con este síndrome es compleja. Para llegar al diagnóstico es importante excluir casos en los que la presentación clínica incluye compromiso médico serio (por ej. neumonía, infecciones sistémicas, etc) y signos y síntomas extrapiramidales (SEP) no tratados o inadecuadamente tratados. Otros diagnósticos diferenciales a considerar son la toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre inducida por fármacos y patología primaria del sistema nervioso central.

El manejo del SNM debe incluir:

- 1) Suspensión inmediata del antipsicótico y de otras drogas no esenciales para el tratamiento
- 2) tratamiento sintomático y monitoreo médico
- 3) tratamiento de todo problema médico serio concomitante para el que exista tratamiento disponible. No existe un acuerdo general sobre el tratamiento farmacológico específico para el SNM.

En caso de que un paciente requiera tratamiento farmacológico psiquiátrico luego de recuperarse del SNM, la reintroducción potencial del tratamiento debe ser considerado cuidadosamente. El paciente debe ser monitoreado con mucho cuidado ya que se han reportado recurrencias del SNM.

Discinesia Tardía

Un síndrome de movimientos potencialmente irreversibles, involuntarios, discinéticos puede desarrollarse en pacientes tratados con drogas antipsicóticas. Si bien la frecuencia del síndrome parece ser más elevado en los pacientes de edad avanzada, especialmente en las mujeres ancianas, es imposible basarse en estimaciones de prevalencia para predecir, al instaurar el tratamiento antipsicótico, qué pacientes desarrollarán el síndrome. Se desconoce si los productos medicinales antipsicóticos difieren en su potencial para causar discinesia tardía.

Se considera que el riesgo de desarrollar discinesia tardía y la posibilidad de que sea irreversible aumentan con la duración del tratamiento y la dosis acumulada de drogas antipsicóticas administradas al paciente. Sin embargo puede desarrollarse, aunque mucho más raramente, luego de un período relativamente corto de tratamiento a bajas dosis.

Se desconoce un tratamiento para casos establecidos de discinesia, sin embargo el síndrome puede remitir parcial o completamente si se suspende la administración del fármaco. El tratamiento antipsicótico, por sí mismo, puede por otro lado suprimir parcialmente los signos y síntomas del síndrome o puede enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que la supresión sintomática tiene sobre la evolución a largo plazo del síndrome.

QUEPAX XR debe prescribirse, dadas estas consideraciones, de forma de minimizar la ocurrencia de discinesia tardía. El tratamiento crónico con antipsicóticos debería ser generalmente reservado para pacientes que sufren de una enfermedad crónica que responde a antipsicóticos y para la cual no se disponga de tratamientos alternativos de igual eficacia pero con menos riesgo potencial. En pacientes que requieren tratamiento crónico debe pensarse en la dosis más baja y en la menor duración de tratamiento con la que se

[Handwritten signature]
 CO-DIRECTOR EJECUTIVO
 APDOCA
 DRH 4.160.003



PHENIX

pueda alcanzar una respuesta clínica satisfactoria. Debe evaluarse periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento.

En caso de aparecer signos o síntomas de discinesia tardía en un paciente bajo tratamiento con QUEPAX XR, debe considerarse la suspensión de su administración. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir el tratamiento con quetiapina a pesar de la presencia de este síndrome.

Hipotensión ortostática

Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis. Esto probablemente refleja sus propiedades como antagonista alfa-adrenérgico. La hipotensión ortostática, mareos y síncope puede llevar a la ocurrencia de caídas.

Quetiapina debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto agudo de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o trastornos en la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que podrían predisponer al paciente a hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con antihipertensivos). Si la hipotensión ocurre durante la titulación de la dosis, es apropiado volver a la dosis anterior en el esquema de titulación.

Leucopenia, Neutropenia, y Agranulocitosis

Tanto en ensayos clínicos como en el período poscomercialización se han reportado eventos de leucopenia/neutropenia en relación temporal con la administración de antipsicóticos, incluida quetiapina. También se ha reportado agranulocitosis, incluyendo casos fatales.

Los posibles factores de riesgo para leucopenia/neutropenia incluyen un recuento bajo de glóbulos blancos preexistente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por drogas. Los pacientes que presentan estos factores de riesgo deberán realizarse monitoreos de su recuento de glóbulos blancos frecuentemente, durante los primeros meses de tratamiento y deberán discontinuar QUEPAX XR ante la aparición del primer signo de declinación en los glóbulos blancos en ausencia de otras causas.

Los pacientes con neutropenia deben ser evaluados para descartar la presencia de fiebre u otros síntomas o signos de infección y tratados rápidamente en caso de existir dicha sintomatología. Los pacientes con neutropenia severa (recuento de neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$) deberán suspender la administración de QUEPAX XR y recibir un seguimiento de su recuento de glóbulos blancos hasta su recuperación.

Cataratas

El desarrollo de cataratas fue observado con el uso de quetiapina en estudios de tratamiento crónico en perros. También se han observado cambios en el cristalino en pacientes durante el tratamiento a largo plazo con quetiapina, pero no se ha establecido una relación causal con este fármaco. Sin embargo, la posibilidad de cambios en el cristalino no puede ser descartada. Por esa razón, se recomienda el examen del cristalino por métodos adecuados para detectar la formación de cataratas como la lámpara de hendidura, al inicio del tratamiento o al poco tiempo de iniciarlo y cada 6 meses en tratamientos crónicos.

Crisis convulsiva

Durante ensayos clínicos con quetiapina de liberación prolongada ocurrieron convulsiones en el 0,1% de los pacientes tratados con la droga en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con placebo. Durante los ensayos clínicos con quetiapina de liberación inmediata ocurrieron convulsiones en el 0,6% de los pacientes tratados con el fármaco.



PHOENIX

activo en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con placebo. De la misma manera que con otros antipsicóticos, la quetiapina debe utilizarse cuidadosamente en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que potencialmente disminuyen el umbral de convulsión, por ejemplo, Enfermedad de Alzheimer. Las condiciones que disminuyen el umbral de convulsión pueden ser más frecuentes en una población de 65 años o mayor.

Hipotiroidismo

De los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada, el 0,5% vs. el 0% de los tratados con placebo experimentó tiroxina libre disminuida y el 2,7% de los tratados con quetiapina de liberación prolongada vs. el 1,2% de los tratados con placebo experimentó aumento de TSH; sin embargo, ningún paciente experimentó una combinación de tiroxina libre disminuida y aumento de TSH clínicamente significativa. Ningún paciente tuvo manifestaciones de hipotiroidismo. Los estudios clínicos con quetiapina demostraron una disminución relacionada con las dosis en los niveles de tiroxina (T4) total y libre de aproximadamente 20% en el extremo más elevado del rango de dosificación terapéutica. Generalmente estos cambios no tuvieron significancia clínica y la TSH se mantuvo sin cambios en la mayoría de los pacientes mientras que los niveles de TBG (Globulina Fijadora de Tiroxina) no tuvieron variación. En casi todos los casos la suspensión de quetiapina se asoció con una reversión del efecto sobre la T4 total y libre, independiente de la duración del tratamiento.

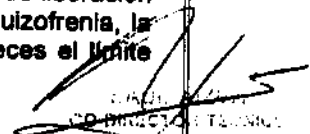
Hiperprolactinemia

Durante los estudios clínicos con quetiapina la incidencia del aumento de los niveles plasmáticos de prolactina hasta valores clínicamente significativos ocurrió en 3,6% de los pacientes tratados comparado con 2,6% en el grupo que recibió placebo

Al igual que otras drogas que antagonizan los receptores dopaminérgicos D2, quetiapina de liberación prolongada, eleva los niveles de prolactina en algunos pacientes y esto puede persistir durante tratamientos crónicos. La hiperprolactinemia puede inhibir la GnRH (factor de liberación de gonadotropina) del hipotálamo llevando a una reducción en la secreción de gonadotropinas pituitarias. Esto puede inhibir la función reproductiva por alteración de la esteroidogénesis tanto en hombres como en mujeres. En pacientes que recibieron drogas que inducen el aumento de prolactina se ha reportado galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia. La hiperprolactinemia de largo plazo al asociarse con hipogonadismo puede conducir a una disminución de la densidad ósea tanto en hombres como en mujeres. Estudios en cultivos de tejido indican que, aproximadamente un tercio de las neoplasias mamarias en humanos son prolactina dependientes *in vitro*, un factor de potencial importancia en el caso de prescripción de estos fármacos en una paciente con cáncer de mama detectado previamente.

Aumento de las transaminasas

Se han informado aumentos asintomáticos, transitorios y reversibles en las transaminasas séricas (principalmente transaminasa glutámico-pirúvica TGP). Las proporciones de pacientes con aumentos de transaminasas más de tres veces el límite superior del rango de referencia normal en un conjunto de ensayos clínicos de esquizofrenia de 6 semanas controlados contra placebo, fueron de aproximadamente el 1% para quetiapina de liberación prolongada en comparación con el 2% para placebo. En los estudios de esquizofrenia, la proporción de pacientes con elevaciones de transaminasas que superan 3 veces el límite


CD. PRINCELO E. TEJERINO
APROBADO
DNI 4.130.120



PHOENIX

superior del rango normal de referencia, en un conjunto de estudios controlados contra placebo de 3 a 6 semanas, fue aproximadamente 6% para quetiapina en comparación con 1% para placebo. Estos incrementos tuvieron lugar usualmente dentro de las 3 primeras semanas de tratamiento con el fármaco y rápidamente retornaron a los niveles previos al estudio sin que se discontinuara el tratamiento con quetiapina.

Potencial para el deterioro cognitivo y motor

La somnolencia ha sido un evento adverso reportado en pacientes tratados con quetiapina especialmente durante los 3 primeros días de titulación de la dosis. En estudios realizados en pacientes con esquizofrenia, se ha reportado somnolencia en 24,7% de los pacientes que recibieron quetiapina de liberación prolongada en comparación con 10,3% de los pacientes que recibieron placebo.

En un estudio en pacientes con depresión bipolar la somnolencia fue reportada en 51,8% de los pacientes que recibieron quetiapina de liberación prolongada en comparación con 12,9% de los que recibieron placebo, y en pacientes con Manía bipolar en 50,3% vs. 11,9%, respectivamente. Dado que quetiapina tiene la capacidad potencial de afectar el razonamiento, las habilidades motoras, los pacientes deberían ser advertidos de no realizar actividades que requieran cierto grado de alerta como operar vehículos incluidos los automotores, o maquinaria peligrosa, hasta que la dosis de quetiapina no afecte su nivel de alerta. La somnolencia puede conducir a caídas del paciente.

Priapismo

Se ha reportado un caso de priapismo en un paciente que recibía quetiapina. Si bien no se ha establecido la relación causal con el uso de quetiapina, se ha reportado que otros fármacos con efectos bloqueantes alfa-adrenérgicos inducen priapismo, y es posible que quetiapina comparta esta capacidad. El priapismo severo puede requerir una intervención quirúrgica.

Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido a los agentes antipsicóticos la capacidad para la perturbar la posibilidad del organismo para reducir la temperatura corporal central. Se aconseja precaución apropiada al prescribir quetiapina a pacientes que experimentarán condiciones que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ej. ejercicios extenuantes, exposición a calor extremo, recibir medicación concomitante con actividad anticolinérgica o pacientes que están expuesto a deshidratación.

Disfagia:

Se han asociado alteración de la motilidad esofágica y aspiración con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía aspirativa es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada, en particular, los que padecen Enfermedad de Alzheimer severa. Quetiapina y otros fármacos antipsicóticos deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía aspirativa.

Suicidio

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a la esquizofrenia y al trastorno bipolar. Una estrecha supervisión de los pacientes de alto riesgo debe acompañar al tratamiento farmacológico. La prescripción de QUEPAX XR debe realizarse por la menor cantidad de comprimidos suficiente para lograr un buen manejo del paciente y para reducir el riesgo de sobredosis. En tres estudios clínicos de 6 semanas de duración realizados en pacientes con esquizofrenia la incidencia de la idea de suicidio o intento de suicidio emergente del

[Handwritten signature]
DIRECTOR GENERAL
APODERADO
DNI 4 100 174

1635



PHOENIX

tratamiento, fue baja en pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada (0,6%) y similar al placebo (0,9%).

Al evaluar pacientes con depresión bipolar la incidencia de ideas suicidas o intento de suicidio emergentes del tratamiento fue de 0,7% para los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada y 1,4% para los que recibieron placebo.

En pacientes con manía bipolar la incidencia de ideación suicida o intento de suicidio emergente del tratamiento fue del 1,3% para los pacientes que recibieron quetiapina de liberación prolongada en comparación con 3,8% en los que recibieron placebo.

Uso en pacientes con patología concomitante

Dado que no se dispone de experiencia clínica con quetiapina de liberación prolongada en pacientes con antecedentes de reciente infarto de miocardio o enfermedad coronaria inestable, y dado el riesgo de hipotensión con este fármaco, QUEPAX XR debe administrarse con precaución en estos pacientes.

Reacciones agudas de abstinencia

Los síntomas agudos de abstinencia, tales como náuseas, vómitos e insomnio se han descrito en raras ocasiones luego de la suspensión abrupta de dosis elevadas de antipsicóticos. También se puede presentar recurrencia de síntomas psicóticos, y se ha reportado la aparición de trastornos de la motilidad involuntaria (tales como acatisia, distonía y discinesia). Por lo tanto, se aconseja una suspensión gradual

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento en ensayos de corta duración con control de placebo.

En pacientes tratados por esquizofrenia no hubo diferencias en la incidencia y tipo de reacciones adversas asociadas con la discontinuación (6,4% para quetiapina de liberación prolongada vs. 7,5% para placebo) en un conjunto de ensayos controlados.

En pacientes con depresión bipolar 13% de los pacientes que recibían quetiapina de liberación prolongada discontinuaron el tratamiento por reacciones adversas en comparación con 4% de los pacientes que recibieron placebo.

En paciente tratados con quetiapina de liberación prolongada por manía bipolar se observó que 4,6% discontinuaron el tratamiento por eventos adversos en comparación con 8,1% de los pacientes que recibieron placebo.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas, durante el tratamiento agudo de pacientes con esquizofrenia, asociadas con el uso de quetiapina de liberación prolongada (incidencia del 5% o mayor) y observadas en un porcentaje con el tratamiento activo al menos dos veces el del placebo fueron: boca seca (12%), somnolencia (25%), mareos (10%), dispepsia (5%). Se observaron también reacciones adversas durante el tratamiento agudo: constipación (6%) e hipotensión ortostática (7%).

Las reacciones de pacientes con depresión bipolar asociadas con el uso de quetiapina de liberación prolongada (incidencia del 5% o mayor) y observadas en un porcentaje con el tratamiento activo al menos dos veces el del placebo fueron: somnolencia (52%), boca seca (37%), aumento del apetito (12%), incremento del peso (7%), dispepsia (7%), fatiga (6%), constipación (8%) y mareos (13%).

Las reacciones adversas más comúnmente observadas durante el tratamiento agudo de pacientes con manía bipolar asociadas con el uso de quetiapina de liberación prolongada



PHOENIX

(incidencia del 5% o mayor) y observadas en un porcentaje con el tratamiento activo al menos dos veces el del placebo fueron: somnolencia (59%), boca seca (34%), mareos (10%), constipación (10%), aumento del peso (7%), disartria (5%) y congestión nasal (5%). También se ha observado dispepsia y fatiga.

Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia mayor al 5% en el tratamiento a largo plazo de pacientes con esquizofrenia fueron insomnio (8,5%) y cefaleas (7,4%).

Reacciones adversas que ocurrieron en menos del 5% de los pacientes y fueron consideradas relacionadas con el fármaco (incidencia mayor que el placebo y en concordancia con la farmacología conocida de la clase terapéutica) en orden de frecuencia decreciente: aumento de la frecuencia cardíaca, hipotensión, aumento de peso, temblor, acatisia, aumento del apetito, visión borrosa, mareo postural, piroxia, disartria, distonía, sialorrea, síncope, discinesia tardía, disfagia, leucopenia, y rash.

Las siguientes reacciones adversas también se han informado con quetiapina: reacción anafiláctica, edema periférico, rinitis, eosinofilia, hipersensibilidad, aumentos de los niveles de gamaglutamil transferasa y síndrome de piernas inquietas.

Síntomas extrapiramidales (SEP):

Distonía:

Los síntomas de distonía, contracción anormal prolongada de los grupos musculares puede ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, que a veces progresa a estrechez de la garganta, dificultades en la deglución, dificultad respiratoria y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden ocurrir a bajas dosis, se presentan más frecuentemente y con más severidad, con mayor potencia y a dosis más altas de drogas antipsicóticas de primera generación. Se observa un riesgo más alto de distonía aguda en varones y en grupos de edades más jóvenes.

En estudios clínicos controlados con placebo con quetiapina, usando dosis de hasta 800mg /día, la incidencia de las reacciones adversas potencialmente relacionadas a SEP es de 8 a 11% para quetiapina comparando con 4 a 11% para los pacientes que recibieron placebo.

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

En pacientes con quetiapina de liberación prolongada para el tratamiento de la depresión bipolar con dosis de 300mg, la incidencia de reacciones adversas potencialmente relacionadas con SEP fue de 4,4% en comparación con 0,7% en el grupo placebo.

En pacientes tratados por manía bipolar, recibiendo quetiapina de liberación prolongada 400 - 800mg/día, la incidencia de eventos adversos relacionados con SEP fue de 6,6% vs. 3,8% para el grupo placebo.

Signos vitales y estudios de laboratorio

Se ha reportado hiperglucemia, hiperlipidemia, aumento de peso e hipertensión ortostática. (Ver advertencias).

[Handwritten signature]
DIRECTOR FOR THE
APPROVED
DNI 4.166.239



PHOENIX

Recuento de neutrófilos

En los ensayos clínicos de tres grupos con quetiapina de liberación prolongada en monoterapia con control de placebo entre los pacientes con un recuento basal de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, la incidencia de al menos una ocurrencia de recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ fue 1,5% en los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada y 1,5% para quetiapina, en comparación con el 0,8% en los pacientes tratados con placebo.

Aquellos pacientes con bajo recuento de glóbulos blancos preexistente o antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por drogas deberían ser monitoreados frecuentemente durante los primeros meses del tratamiento y deberían discontinuar QUEPAX XR ante la aparición del primer signo de declinación en el recuento de glóbulos blancos en ausencia de otros factores causales.

Cambios en el ECG:

Quetiapina de liberación prolongada se asoció con un aumento medio en la frecuencia cardiaca, evaluado por ECG, de 7 latidos por minuto, en comparación con una disminución media de 1 latido por minuto para el placebo. Esto concuerda con las frecuencias halladas para quetiapina. La incidencia de la reacción adversa de taquicardia fue del 3% para quetiapina de liberación prolongada en comparación con el 1% para el placebo. El uso de quetiapina se asoció con un aumento medio en la frecuencia cardiaca, evaluado por ECG, de 7 latidos por minuto en comparación con un aumento medio de 1 latido por minuto entre los pacientes tratados con placebo. La ligera tendencia a la taquicardia puede estar relacionada con el potencial de la quetiapina para inducir cambios ortostáticos (ver Advertencias y precauciones).

Se han reportado también los siguientes eventos adversos: reacción anafiláctica y galactorrea. También se reportaron con asociación temporal aunque no necesariamente con una relación causal agranulocitosis, cardiomiopatía, hiponatremia, miocarditis, rabdomiolisis, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome de Stevens-Johnson y disminución del recuento plaquetario y aumento del colesterol total (a predominio de LDL-colesterol)

INTERACCIONES

Dados los efectos primarios de QUEPAX XR sobre el Sistema Nervioso Central, es necesario tomar precauciones al ser administrado conjuntamente con otras drogas de acción central. Quetiapina potenció los efectos cognitivos y motores del alcohol en sujetos con alteraciones psicóticas y las bebidas alcohólicas deberían ser limitadas mientras se administra quetiapina

QUEPAX XR puede aumentar los efectos de ciertas drogas antihipertensivas, dado su potencial para inducir hipotensión.

Quetiapina de liberación prolongada puede antagonizar los efectos de levodopa y agonistas dopaminérgicos.

Efectos de otras drogas sobre quetiapina

Fenitoína

La coadministración de quetiapina (250mg tres veces/día) y fenitoína (100mg tres veces/día) aumentó 5 veces el clearance oral medio de quetiapina. Puede requerirse aumento de la dosis de QUEPAX XR para mantener el control de los síntomas de la esquizofrenia en pacientes que reciben quetiapina y fenitoína, u otros inductores de enzimas hepáticas (por

[Handwritten signature]
DIRECTOR GENERAL
REGISTRADO
ENI 4 160 123



PHOENIX

ejemplo, carbamazepina, barbituratos, rifampicina, glucocorticoides). Se debe tener precaución si se suspende la fenitoína y se reemplaza por un no-inductor (por ejemplo, valproato).

Divalproex:

La coadministración de quetiapina (150mg dos veces al día) y divalproex (500mg dos veces al día) aumentó la concentración plasmática máxima media de la quetiapina en estado de equilibrio en un 17% sin afectar el grado de absorción o clearance oral medio.

Tioridazina:

La tioridazina (200mg dos veces al día) aumentó el clearance oral de quetiapina (300mg dos veces al día) en un 65%.

Cimetidina: la administración de múltiples dosis diarias de cimetidina (400mg tres veces al día durante 4 días) produjo una disminución del 20% en el clearance oral medio de la quetiapina (150mg tres veces al día). No se requiere ajuste de la dosis para quetiapina cuando se administra con cimetidina.

Inhibidores del Citocromo P450 3A: la coadministración de ketoconazol (200mg una vez por día durante 4 días), un inhibidor potente del citocromo P450 3A, redujo el clearance oral de la quetiapina en un 84%, produciendo un aumento del 335% en la concentración plasmática máxima de la quetiapina. Se indica precaución cuando se administra QUEPAX XR con ketoconazol y otros inhibidores del citocromo P450 3A (por ejemplo, itraconazol, fluconazol, y eritromicina).

Fluoxetina, imipramina, haloperidol, y risperidona:

La coadministración de fluoxetina (60mg una vez por día); imipramina (75mg dos veces al día), haloperidol (7,5mg dos veces al día), o risperidona (3mg dos veces al día) con quetiapina (300mg dos veces al día) no alteró la farmacocinética de la quetiapina en el estado de equilibrio.

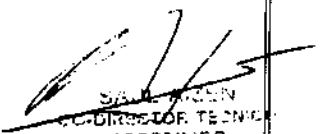
Efecto de la quetiapina sobre otros fármacos:

Lorazepam: El clearance oral medio de lorazepam (2mg, dosis única) se redujo en un 20% en presencia de quetiapina administrada en una dosis de 250mg tres veces al día.

Divalproex: La concentración máxima media y el grado de absorción del ácido valproico total y libre en estado de equilibrio disminuyeron en un 10 a 12% cuando se administró divalproex (500mg dos veces al día) con quetiapina (150mg dos veces al día). El clearance oral medio del ácido valproico total (administrado como divalproex 500mg dos veces al día) aumentó un 11% en presencia de la quetiapina (150mg dos veces al día). Los cambios no fueron significativos.

Litio: La administración concomitante de quetiapina (250mg tres veces al día) con litio no tuvo efecto en ninguno de los parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio del litio.

Antipirina: La administración de múltiples dosis diarias de hasta 750mg/día (en un esquema de tres veces al día) de quetiapina a sujetos con trastornos psicóticos seleccionados no tuvo efecto clínicamente relevante en el clearance de antipirina o recuperación urinaria de los metabolitos de la antipirina. Estos resultados indican que la quetiapina no induce de manera significativa a las enzimas hepáticas responsables del metabolismo mediado por el citocromo P450 de la antipirina.


 SR. J. J. J. J.
 COORDINADOR TÉCNICO
 APODERADO
 DNI 4.160.009

1035



PHOENIX

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo y lactancia. Embarazo Categoría C:

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y la quetiapina debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Los datos publicados sobre el uso de quetiapina para el tratamiento de la esquizofrenia y otras alteraciones psiquiátricas durante el embarazo son limitados. En un estudio prospectivo observacional, 21 mujeres expuestas a quetiapina y otras medicaciones psicoactivas durante el embarazo dieron a luz a bebés sin malformaciones importantes. Entre 42 niños nacidos de mujeres que usaron quetiapina durante la gestación, no se reportaron malformaciones importantes.

Al exponer a ratas y conejos a quetiapina durante la organogénesis, no hubo aumento en la incidencia de malformaciones importantes en el feto a dosis de hasta 2,4 veces la dosis máxima recomendada para el tratamiento de la esquizofrenia (800mg). Sin embargo, hubo evidencia de toxicidad embriofetal. Se detectaron retrasos en la osificación esquelética de los fetos de ratas con dosis entre 0,6 y 2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m² y en conejos con dosis 1,2 y 2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m².

Se observó un aumento de la incidencia de una anomalía menor de partes blandas (pliegue carpiano/tarsal) en los fetos de conejos con una dosis de 2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m² y disminución del peso fetal en ambas especies.

Se observó evidencia de toxicidad materna (es decir, disminuciones en el aumento de peso corporal y/o muerto) con la dosis alta en el estudio de ratas y con todas las dosis en el estudio de conejos.

En un estudio reproductivo peri/postnatal llevado a cabo en ratas, no se observaron efectos relacionados con el fármaco con dosis de 1, 10, y 20mg/kg o 0,01, 0,12, y 0,24 veces la dosis humana máxima en base mg/m². Sin embargo, en un estudio peri/postnatal preliminar, hubo aumentos en la muerte fetal y de crías, y disminuciones en el peso medio de las crías con 3,0 veces la dosis humana máxima en base mg/m².

Trabajo de parto y parto:

Se desconoce el efecto de quetiapina en el trabajo de parto y parto en seres humanos.

Lactancia

Quetiapina se excretó en la leche de los animales tratados durante la lactancia. Se desconoce si la misma se excreta en la leche humana. No se recomienda la lactancia para las mujeres que están recibiendo quetiapina.

Uso en pediatría

No se ha establecido la seguridad y efectividad de quetiapina en pacientes pediátricos y no se encuentra aprobada para pacientes menores de 18 años.

Uso en geriatría

En general, no hubo datos que indicaran una tolerabilidad diferente de quetiapina de liberación prolongada en pacientes geriátricos, comparados con adultos más jóvenes. Sin embargo, la presencia de factores que podrían disminuir el clearance farmacocinético, aumentar la respuesta farmacodinámica a la quetiapina de liberación prolongada o causar ortostatismo o menor tolerabilidad, se debe considerar una menor dosis inicial, una titulación más lenta, y un cuidadoso control durante el período de dosificación inicial en los pacientes geriátricos. El

SAUL ARZOO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO
DNI 4.166.209

7635



PHOENIX

clearance plasmático medio de la quetiapina se redujo en un 30% a 50% en los pacientes geriátricos en comparación con los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

Es limitada la experiencia con quetiapina de liberación prolongada en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Dada la extensa metabolización hepática de quetiapina a través del hígado, se esperan que sus niveles plasmáticos aumenten en la población con afectación de la función hepática y se requiere en estos casos ajustar la dosis. (ver dosificación).

Efecto sobre la capacidad para conducir un vehículo y operar maquinaria

Dado que la quetiapina puede producir somnolencia, se debe aconsejar precaución a los pacientes que operan maquinaria peligrosa, incluidos los automotores.

INFORMACIÓN SOBRE LA SEGURIDAD PRECLÍNICA

Estudios de toxicidad aguda:

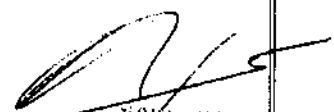
Quetiapina tiene una baja toxicidad aguda. Los hallazgos en ratones y ratas después de la administración oral (500 mg/kg) o intraperitoneal (100 mg/kg) fueron característicos de un medicamento neuroléptico eficaz y abarcaron: disminución de la actividad motora, ptosis, pérdida del reflejo de enderezamiento, 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, quetiapina produjo los efectos esperados de un medicamento antipsicótico sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, sedación con dosis bajas y temblor, convulsiones o postración con la exposición a dosis altas).

La hiperprolactinemia, inducida por la actividad antagonista de quetiapina o de sus metabolitos a nivel de los receptores dopaminérgicos D2, varió entre especies pero fue más pronunciada en ratas; se observó una variedad de efectos a consecuencia de éste en el estudio de 12 meses, tales como hiperplasia mamaria, aumento del peso de la hipófisis, disminución del peso del útero y aceleración del crecimiento de las hembras. En ratones, ratas y monos, se observaron efectos morfológicos y funcionales reversibles sobre el hígado, compatibles con la inducción de enzimas hepáticas. En ratas y monos se observaron hipertrofia de las células foliculares tiroideas y cambios concomitantes de las concentraciones plasmáticas de hormona tiroidea. La pigmentación de distintos tejidos, en particular la tiroidea, no se asoció con efectos morfológicos ni funcionales.

En perros, ocurrieron aumentos transitorios de la frecuencia cardiaca, sin efecto alguno sobre la presión arterial. Las cataratas triangulares posteriores que se observaron después de 6 meses en perros con la dosis de 100 mg/kg/día fueron compatibles con la inhibición de la biosíntesis del colesterol en el cristalino. No se observaron cataratas en monos Cynomolgus tratados con dosis de hasta 225 mg/kg/día, ni en roedores. La supervisión realizada durante los estudios clínicos en el ser humano no reveló opacidades de la córnea relacionadas con el medicamento. No se observaron signos de reducción de los neutrófilos ni de agranulocitosis en ninguno de los estudios de toxicidad.


SABU, INC.
CO-DIRECTOR TÉCNICO
APODERADO
DNI 4.160.230



PHOENIX

Estudios de carcinogénesis:

En el estudio realizado en ratas (dosis de 0, 20, 75 y 250 mg/kg/día), la incidencia de adenocarcinomas mamarios aumentó con todas las dosis en ratas hembras, a raíz de la hiperprolactinemia prolongada.

En ratas (250 mg/kg/día) y ratones (250 y 750 mg/kg/día) machos, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas benignos de las células foliculares tiroideas, compatible con los mecanismos conocidos propios de los roedores y resultantes de un aumento de la depuración hepática de tiroxina.

Estudios sobre la reproducción:

Si bien en ratas se observaron efectos relacionados con los niveles elevados de prolactina (reducción marginal de la fertilidad de los machos y pseudogestación, prolongación de los periodos de diestro, aumento del intervalo antes del coito y reducción de la tasa de gestación), éstos no se aplican directamente a los seres humanos debido a las diferencias existentes entre las especies en cuanto al control hormonal de la reproducción.

Quetiapina no evidenció efectos teratogénicos.

Estudios de mutagénesis:

Los estudios sobre toxicidad genética realizados con quetiapina demuestran que no es una droga mutagénica ni clastogénica.

SOBREDOSIFICACION:

Se ha reportado sobrevida en casos de sobredosis agudas de hasta 30 gramos de quetiapina. La mayoría de los pacientes que recibieron una sobredosis no experimentaron eventos adversos o se recuperaron completamente de los eventos reportados. Se ha reportado un caso fatal en un estudio clínico luego de una sobredosis de 13,6 gramos de quetiapina sola. En general, los signos y síntomas comunicados correspondieron a una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del medicamento, es decir, somnolencia, sedación, taquicardia e hipotensión. No existe un antídoto específico de quetiapina. En casos de intoxicación severa, debe considerarse la posibilidad de que otros medicamentos estén implicados, por lo que se recomienda la aplicación de procedimientos médicos intensivos, tales como establecer y mantener vías respiratorias permeables, garantizar una oxigenación y ventilación adecuada y supervisar y apoyar el aparato cardiovascular. Debe mantenerse estrecho control médico hasta que el paciente se recupere.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología:


Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-8686 / 2247

Hospital Dr. A Posadas. Tel.: (011) 4654-8648 / 4658-7777

Hospital Dr. J. Fernández – Tel.: (011) 4808-2600 / 2650 / 2646

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555

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


SECRETARIO
OC-DIRECTOR T. C.
APORTADO
DNI 4.180.03

1635



PHOENIX

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Condiciones de conservación:

Conservar en el envase original, en lugar fresco y seco. Protegido de la luz. No exponer a temperaturas mayores de 30° C.

Presentaciones:

Quepax XR, comprimidos recubiertos de liberación extendida de 50, 150, 200, 300 y 400 mg: envases conteniendo 15, 30, 45 y 60 comprimidos (venta) y 100 y 180 comprimidos (UEH), para cada una de las concentraciones.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.:

Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.

Humahuaca 4065/79 (C1192ACC) - CABA.

Av. Gral. J. Lemos 2809 (B1614BHD) - Villa de Mayo, Pcia. de Buenos Aires.

E-mail: info@phoenix.com.ar

Fecha de autorización: ... / ...

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-016437-09-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **1635**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: QUEPAX XR.

Nombre/s genérico/s: QUETIAPINA HEMIFUMARATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: AV. GRAL. LEMOS 2809. B1614BHD
VILLA DE MAYO. PCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE LIBERACION EXTENDIDA.

Nombre Comercial: QUEPAX XR.

Clasificación ATC: no5.

Indicación/es autorizada/s : Esquizofrenia: Indicado para el tratamiento del episodio agudo y



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

como tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia (DSM IV). Trastorno bipolar: Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar (DSM IV), Episodios maníacos agudos asociados con trastorno bipolar I, tanto en monoterapia como en combinación con litio o ácido valproico. Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I en combinación con litio ó valproico.

Concentración/es: 50 MG de QUETIAPINA HEMIFUMARATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: QUETIAPINA HEMIFUMARATO 50 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.5 MG, DIOXIDO DE TITANIO 0.38 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3.6 MG, POLIETILENGLICOL 6000 0.36 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.16 MG, OXIDO DE POLIETILENO 45 MG, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO ANHIDRO 30.25 MG; BUTILHIDROXITOLUENO 0.75 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 14.5 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: 15, 30, 45, 60, 100 y 180 COMPRIMIDOS (LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 45, 60, 100 y 180 COMPRIMIDOS (LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

Forma de conservación: A TEMPERATURA AMBIENTE, EN LUGAR SECO,
PROTEGIDO DE LA LUZ.; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE LIBERACION EXTENDIDA (2).

Nombre Comercial: QUEPAX XR .

Clasificación ATC: no5 .

Indicación/es autorizada/s : Esquizofrenia: Indicado para el tratamiento del episodio agudo y como tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia (DSM IV). Trastorno bipolar: Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar (DSM IV), Episodios maníacos agudos asociados con trastorno bipolar I, tanto en monoterapia como en combinación con litio o ácido valproico. Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I en combinación con litio ó valproico.

Concentración/es: 150 MG de QUETIAPINA HEMIFUMARATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: QUETIAPINA HEMIFUMARATO 150 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.5 MG, DIOXIDO DE TITANIO 1.62 MG,
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 10.8 MG, POLIETILENGLICOL 6000 1.08 MG,
OXIDO DE POLIETILENO 135 MG, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO ANHIDRO
90.75 MG, BUTILHIDROXITOLUENO 2.25 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH
102 44.5 MG.

MA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: 15, 30, 45, 60, 100 y 180 COMPRIMIDOS (LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 45, 60, 100 y 180 COMPRIMIDOS (LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE, EN LUGAR SECO, PROTEGIDO DE LA LUZ.; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE LIBERACION EXTENDIDA (3).

Nombre Comercial: QUEPAX XR .

Clasificación ATC: no5 .

Indicación/es autorizada/s : Esquizofrenia: Indicado para el tratamiento del episodio agudo y como tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia (DSM IV). Trastorno bipolar: Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar (DSM IV), Episodios maníacos agudos asociados con trastorno bipolar I, tanto en monoterapia como en combinación con litio o ácido valproico. Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I en combinación con litio ó valproico.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

Concentración/es: 200 MG de QUETIAPINA HEMIFUMARATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: QUETIAPINA HEMIFUMARATO 200 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6 MG, DIOXIDO DE TITANIO 2.255 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 14.4 MG, POLIETILENGLICOL 6000 1.44 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.105 MG, OXIDO DE POLIETILENO 180 MG, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO ANHIDRO 121 MG, BUTILHIDROXITOLUENO 3 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 60 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: 15, 30, 45, 60, 100 y 180 COMPRIMIDOS (LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 45, 60, 100 y 180 COMPRIMIDOS (LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE, EN LUGAR SECO, PROTEGIDO DE LA LUZ.; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE LIBERACION PROLONGADA (4).



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.*

Nombre Comercial: QUEPAX XR .

Clasificación ATC: no5 .

Indicación/es autorizada/s : Esquizofrenia: Indicado para el tratamiento del episodio agudo y como tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia (DSM IV). Trastorno bipolar: Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar (DSM IV), Episodios maníacos agudos asociados con trastorno bipolar I, tanto en monoterapia como en combinación con litio o ácido valproico. Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I en combinación con litio ó valproico.

Concentración/es: 300 MG de QUETIAPINA HEMIFUMARATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: QUETIAPINA HEMIFUMARATO 300 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9 MG, DIOXIDO DE TITANIO 3.354 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 21.6 MG, POLIETILENGLICOL 6000 2.16 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.086 MG, OXIDO DE POLIETILENO 270 MG, FOSFATO DE SODIO DIBASICO ANHIDRO 181.5 MG, BUTILHIDROXITOLUENO 4.5 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 90 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: 15, 30, 45, 60, 100 y 180 COMPRIMIDOS (LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

A



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.7.

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 45, 60, 100 y 180 COMPRIMIDOS (LOS DOS ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Periodo de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE, EN LUGAR SECO, PROTEGIDO DE LA LUZ.; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE LIBERACION PROLONGADA (5).

Nombre Comercial: QUEPAX XR .

Clasificación ATC: no5 .

Indicación/es autorizada/s : Esquizofrenia: Indicado para el tratamiento del episodio agudo y como tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia (DSM IV). Trastorno bipolar: Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar (DSM IV). Episodios maníacos agudos asociados con trastorno bipolar I, tanto en monoterapia como en combinación con litio o ácido valproico. Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I en combinación con litio ó valproico.

Concentración/es: 400 MG de QUETIAPINA HEMIFUMARATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: QUETIAPINA HEMIFUMARATO 400 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9 MG, DIOXIDO DE TITANIO 3.24 MG, HIPOXIPROPILMETILCELULOSA 21.6 MG, POLIETILENGLICOL 6000 2.16 MG,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

OXIDO DE POLIETILENO 212 MG, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO ANHIDRO
123.5 MG, BUTILHIDROXITOLUENO 4.5 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH
102 90 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: 15, 30, 45, 60, 100 y 180 COMPRIMIDOS (LOS DOS ULTIMOS DE USO
HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 45, 60, 100 y 180 COMPRIMIDOS (LOS DOS
ULTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Periodo de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE, EN LUGAR SECO, PROTEGIDO
DE LA LUZ.; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Se extiende a LABORATORIOS PHOENIX S.A. I.C.F. el Certificado N° **55484**, en
la Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de **08 ABR 2010** de ____,
siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1635

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.