



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1947

BUENOS AIRES, 11 ABR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003182-13-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada QUEPAZ / QUETIAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg - 100 mg - 200 mg, aprobada por Certificado N° 55.287.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1947

Que a fojas 168 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada QUEPAZ / QUETIAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg - 100 mg - 200 mg, aprobada por Certificado N° 55.287 y Disposición N° 6101/09, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., cuyos textos constan de fojas 14 a 73.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6101/09 los prospectos autorizados por las fojas 14 a 33, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

9
H



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1947

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.287 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003182-13-6

DISPOSICIÓN N° **1947**

js

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **1947** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.287 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: QUEPAZ / QUETIAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg - 100 mg - 200 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6101/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-014247-09-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0992/12.-	Prospectos de fs. 14 a 73, corresponde desglosar de fs. 14 a 33.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., Titular del Certificado de



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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


Autorización Nº 55.287 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días..... 11 ABR 2013.....,del mes de.....

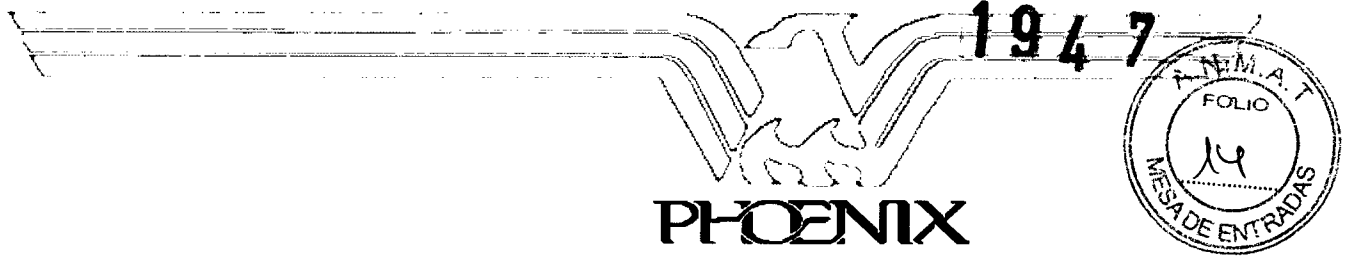
Expediente Nº 1-0047-0000-003182-13-6

DISPOSICIÓN Nº **1947**

js

④


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



PROYECTO DE PROSPECTO

QUEPAZ
QUETIAPINA
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Fórmula

Cada comprimido recubierto de 25 mg, contiene:

Quetiapina 25 mg (equivalente a quetiapina hemifumarato 28,78 mg).

Excipientes: estearato de magnesio 1,000 mg, lactosa 21,688 mg, dióxido de titanio 0,580 mg, almidón glicolato sódico 5,000 mg, polietilenglicol 6000 0,2144 mg, óxido de hierro rojo 0,031 mg, óxido de hierro amarillo 0,030 mg, celulosa microcristalina tipo 101 9,088 mg, polivinilpirrolidona K 30 2,000 mg, celulosa microcristalina tipo 102 32,444 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps 1,072 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 15 cps 1,072 mg.

Cada comprimido recubierto de 100 mg, contiene:

Quetiapina 100 mg (equivalente a quetiapina hemifumarato 115,13 mg).

Excipientes: estearato de magnesio 2,500 mg, lactosa 36,370 mg, dióxido de titanio 1,528 mg, polietilenglicol 6000 0,536 mg, óxido de hierro amarillo 0,074 mg, celulosa microcristalina tipo 101 23,000 mg, polivinilpirrolidona K 30 5,000 mg, celulosa microcristalina tipo 102 55,500 mg, almidón glicolato de sodio 12,500 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps 2,681 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 15 cps 2,681 mg.

Cada comprimido recubierto de 200 mg, contiene:

Quetiapina 200 mg (equivalente a quetiapina hemifumarato 230,26 mg).

Excipientes: estearato de magnesio 5,000 mg, lactosa 72,748 mg, dióxido de titanio 3,206 mg, polietilenglicol 6000 1,072 mg, celulosa microcristalina tipo 101 45,998 mg, polivinilpirrolidona K 30 10,000 mg, celulosa microcristalina tipo 102 110,994 mg, almidón glicolato de sodio 25,000 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps 5,360 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 15 cps 5,360 mg.

Acción terapéutica

Antipsicótico.

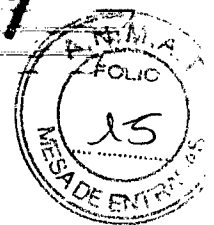
Código ATC: N05AH04.

Indicaciones

QUEPAZ está indicado para el tratamiento de:

- Esquizofrenia (DSM IV).
- Trastorno bipolar que incluye (DSM IV):
 - episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar.
 - episodios depresivos mayores del trastorno bipolar.
 - prevención de la recurrencia del trastorno bipolar en pacientes cuyos episodios maníacos, mixtos o depresivos hayan respondido al tratamiento con quetiapina.

Laboratorios Phoenix, S.A. I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Directora Técnica / M.P. 19259



PHOENIX

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

Mecanismo de acción

La quetiapina es un antipsicótico atípico. La quetiapina y el metabolito activo del plasma humano, norquetiapina, interactúan con una amplia gama de receptores de neurotransmisores. La quetiapina y la norquetiapina exhiben afinidad por la serotonina cerebral (5HT₂) y por los receptores de la dopamina D₁ y D₂. Se cree que es esta combinación de antagonismo del receptor, con una mayor selectividad relativa para los receptores 5HT₂ con respecto a los de dopamina D₂ lo que contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y a la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales (ESE) de quetiapina en comparación con los antipsicóticos típicos. Además, la norquetiapina tiene alta afinidad por el transportador de norepinefrina (TNE). La quetiapina y la norquetiapina también tienen una alta afinidad por los receptores histaminérgicos y adrenérgicos α₁, con una afinidad más baja por los receptores adrenérgicos α₂ y serotoninérgicos 5HT_{1A}. La quetiapina no tiene afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos o los receptores de las benzodiazepinas.

Efecto farmacodinámico

La quetiapina es activa en las pruebas de actividad antipsicótica, tales como evitación condicionada. También bloquea la acción de los agonistas de la dopamina, determinada ya sea en el comportamiento o electrofisiológicamente, y eleva las concentraciones de metabolitos de la dopamina, un índice neuroquímico de bloqueo del receptor D₂.

En los ensayos preclínicos predictivos de SEP (síntomas extrapiramidales), la quetiapina es diferente a los antipsicóticos típicos y tiene un perfil atípico.

La quetiapina no produce hipersensibilidad de los receptores de dopamina D₂ tras la administración crónica. En dosis de bloqueo eficaz, la quetiapina sólo produce catalepsia débil en los receptores de la dopamina D₂. Tras la administración crónica, la quetiapina demuestra selectividad por el sistema límbico produciendo un bloqueo de despolarización de las neuronas mesolímbicas A10, pero no de las neuronas del área nigroestriatal A9 que contienen dopamina. Tras la administración aguda y crónica, la quetiapina exhibe actividad distónica mínima en los monos *Cebus* sensibilizados a haloperidol o vírgenes de tratamiento.

La medida en que el metabolito norquetiapina contribuye a la actividad farmacológica de la quetiapina en humanos se desconoce.

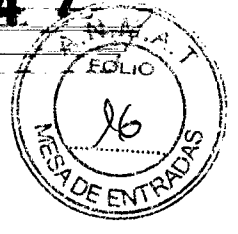
Niños y adolescentes (10 a 17 años de edad)

La eficacia y seguridad de quetiapina se ha estudiado en un estudio controlado con placebo de 3 semanas para el tratamiento de la manía. Alrededor del 45% de la población de pacientes tenía un diagnóstico adicional de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Además, se llevó a cabo un estudio controlado con placebo de 6 semanas para el tratamiento de la esquizofrenia. En ambos estudios, fueron excluidos los pacientes con conocida falta de respuesta a quetiapina. El tratamiento con quetiapina se inició con 50 mg/día y en el día dos se incrementó a 100 mg/día; posteriormente la dosis se ajustó a una dosis objetivo (manía 400-600 mg/día; esquizofrenia 400-800 mg/día) con incrementos de 100 mg/día administrados dos o tres veces por día.

En el estudio de manía, la diferencia del cambio promedio LS desde el valor basal en la puntuación total YMRS (escala de calificación de la manía joven, por sus siglas en inglés) (activo menos placebo) fue de -5,21 para quetiapina 400 mg/día y de -6,56 para quetiapina 600 mg/día. Las tasas de respuesta (mejora YMRS ≥ 50%) fueron del 64% para quetiapina 400 mg/día, del 58% para 600 mg/día y de 37% en el grupo placebo.

En el estudio de esquizofrenia, la diferencia del cambio promedio LS desde el valor basal en la

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc. - Directora Técnica L.M.P. 19259



PHOENIX

puntuación total de la PANSS (escala de síndrome positivo y negativo, por sus siglas en inglés) (activo menos placebo) fue de -8,16 para quetiapina 400 mg/día y de -9,29 para quetiapina 800 mg/día. Ni el régimen de quetiapina a dosis bajas (400 mg/día), ni a dosis alta (800 mg/día) fue superior al placebo con respecto al porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta, definida como reducción $\geq 30\%$ respecto al valor basal en la puntuación total de la PANSS. Tanto en la manía como en la esquizofrenia, dosis más altas dieron como resultado tasas de respuesta numéricamente inferiores.

No hay datos disponibles sobre el mantenimiento del efecto o la prevención de recaídas en este grupo etario.

Una extensión de tratamiento abierto de 26 semanas de los ensayos en fase aguda (n = 380 pacientes), con quetiapina a dosis flexible de 400-800 mg/día, proveyó datos adicionales de seguridad. En niños y adolescentes se reportaron aumentos de la presión arterial y se reportaron aumento del apetito, síntomas extrapiramidales y elevación de la prolactina sérica con mayor frecuencia en niños y adolescentes que en pacientes adultos.

Síntomas extrapiramidales (SEP)

En un ensayo de monoterapia a corto plazo controlado con placebo, en pacientes adolescentes (13 - 17 años de edad) con esquizofrenia, la incidencia acumulada de síntomas extrapiramidales fue del 12,9% para la quetiapina y del 5,3% para el placebo, aunque la incidencia de los eventos adversos individuales (por ejemplo, acatisia, temblor, trastornos extrapiramidales, hipocinesia, inquietud, hiperactividad psicomotora, rigidez muscular, disquinesia) no superó el 4,1% en cualquier grupo de tratamiento. En un ensayo de monoterapia a corto plazo controlado con placebo, en niños y adolescentes (10 - 17 años de edad) con manía bipolar, la incidencia acumulada de síntomas extrapiramidales fue de 3,6% para la quetiapina y del 1,1% para el placebo. En un estudio abierto a largo plazo de esquizofrenia y manía bipolar, la incidencia acumulada de SEP emergentes del tratamiento fue de 10%.

Aumento de peso

En los ensayos clínicos a corto plazo en pacientes pediátricos (10 - 17 años de edad), el 17% de los pacientes tratados con quetiapina y el 2,5% de los pacientes tratados con placebo ganó $\geq 7\%$ de su peso corporal. Cuando se ajustó para el crecimiento normal a más largo plazo, se utilizó como medida de un cambio clínicamente significativo un aumento de al menos 0,5 desviaciones estándar del valor inicial del índice de masa corporal (IMC); el 18,3% de los pacientes que fueron tratados con quetiapina durante por lo menos 26 semanas cumplieron con este criterio.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

En ensayos clínicos de corto plazo controlados con placebo, en pacientes pediátricos con esquizofrenia, la incidencia de eventos relacionados con el suicidio fue de 1,4% (2/147) para la quetiapina y el 1,3% (1/75) para el placebo en pacientes menores de 18 años de edad. En ensayos de corto plazo controlados con placebo, en pacientes pediátricos con manía bipolar, la incidencia de eventos relacionados con el suicidio fue del 1,0% (2/193) para la quetiapina y 0% (0/90) para el placebo, en pacientes menores de 18 años de edad.

Farmacocinética

La quetiapina se absorbe bien y se metaboliza extensamente tras la administración oral. La biodisponibilidad de la quetiapina no se ve afectada significativamente por la administración con los alimentos. Aproximadamente el 83% de la quetiapina está ligada a las proteínas plasmáticas. Las

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Sc - Directorá Técnica / M.P. 19259



concentraciones molares pico del estado de equilibrio del metabolito activo norquetiapina son del 35% de las observadas para la quetiapina. Las vidas medias de eliminación de la quetiapina y norquetiapina son aproximadamente 7 y 12 horas, respectivamente.

Los ensayos clínicos han demostrado que la quetiapina es eficaz cuando se administra dos veces por día. Esto se ve avalado por los datos de una tomografía por emisión de positrones (PET), estudio que identificó que la ocupación de los receptores 5HT₂ y D₂ se mantiene hasta durante 12 horas después de la dosis de quetiapina. La farmacocinética de la quetiapina y norquetiapina es lineal en el rango de dosis aprobado.

La cinética de quetiapina no difiere entre hombres y mujeres.

El promedio del clearance de quetiapina en los ancianos es aproximadamente 30 a 50% menor que el observado en adultos de 18 a 65 años.

El clearance plasmático promedio de la quetiapina se redujo en aproximadamente un 25% en sujetos con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m²), pero los valores de clearance individuales están dentro del rango de los sujetos normales. La fracción de dosis molar promedio de la quetiapina libre y del metabolito activo plasmático humano norquetiapina es excretada en la orina en una cantidad < 5%.

La quetiapina se metaboliza ampliamente, representando el compuesto original menos del 5% del material relacionado con la droga inalterada en orina o en las heces, después de la administración de quetiapina radiomarcada. Aproximadamente el 73% de la radioactividad se excreta en la orina y el 21% en las heces. El clearance plasmático promedio de quetiapina disminuye en aproximadamente un 25% en personas con insuficiencia hepática conocida (cirrosis alcohólica estable). Como la quetiapina se metaboliza ampliamente por el hígado, se esperan niveles plasmáticos elevados en la población con insuficiencia hepática. En estos pacientes pueden ser necesarios ajustes de dosis.


Las investigaciones *in vitro* establecieron que la CYP3A4 es la principal enzima responsable del metabolismo de la quetiapina mediado por citocromo P450. La norquetiapina es principalmente formada y eliminada a través de la CYP3A4.

En un ensayo de dosis múltiples en voluntarios sanos para evaluar la farmacocinética de la quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con ketoconazol, la administración concomitante de ketoconazol resultó en un aumento de la C_{máx} media y el área bajo la curva (ABC) de la quetiapina de 235% y 522%, respectivamente, con la correspondiente disminución del 84% del clearance oral medio. La vida media promedio de la quetiapina aumentó de 2,6 a 6,8 horas, pero el T_{máx} medio se mantuvo sin cambios.

La quetiapina y varios de sus metabolitos (incluyendo la norquetiapina) resultaron *in vitro* ser inhibidores débiles de las actividades de los citocromos humanos P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. *In vitro*, la inhibición de CYP se observa sólo a concentraciones de aproximadamente 5 a 50 veces más altas que la observada en un rango de dosis de 300 a 800 mg/día en los seres humanos. En base a estos resultados *in vitro*, es poco probable que la coadministración de quetiapina con otros medicamentos de lugar a la inhibición clínicamente significativa del metabolismo mediado por el citocromo P450 del otro fármaco. En los estudios en animales, parece que la quetiapina puede inducir las enzimas del citocromo P450. Sin embargo, en un estudio específico de interacción en pacientes psicóticos, después de la administración de quetiapina no se encontró incremento alguno en la actividad del citocromo P450.

Niños y adolescentes (10 a 17 años de edad)

En 9 niños de 10 - 12 años de edad y en 12 adolescentes que se encontraban en tratamiento en estado estacionario con quetiapina 400 mg dos veces por día, se tomaron muestras para obtener datos farmacocinéticos. En estado estacionario, los niveles plasmáticos con la dosis normalizada del


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Directora Técnica / M.P. 19259



PHOENIX

compuesto original, la quetiapina, en niños y adolescentes (10 - 17 años de edad) fueron en general similares a los adultos, aunque la $C_{m\acute{a}x}$ en los niños estuvo en el extremo superior del rango observado en los adultos. El ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ para el metabolito activo, norquetiapina, fueron más altos, aproximadamente el 62% y 49% en niños (10 - 12 años), respectivamente, y el 28% y 14% en adolescentes (13 - 17 años), respectivamente, en comparación con los adultos.

Posología y modo de administración

Se presentan diferentes esquemas posológicos para cada indicación. Se debe asegurar que los pacientes reciban una clara información sobre la dosificación adecuada para su condición. QUEPAZ puede ser administrado con o sin alimentos.

Adultos

Tratamiento de la esquizofrenia

QUEPAZ debe ser administrado dos veces por día. La dosis total diaria para los primeros cuatro días de tratamiento es de 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). A partir del día 4 en adelante, la dosis debe ser incrementada hasta el rango usual efectivo de 300 a 450 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerancia individual de cada paciente, la dosis puede ajustarse en un rango de 150 a 750 mg/día.

Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar

QUEPAZ debe ser administrado dos veces por día. Como monoterapia o como coadyuvante del tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo, la dosis total diaria para los primeros cuatro días de tratamiento es de 100 mg (día 1), 200 mg (día 2), 300 mg (día 3) y de 400 mg (día 4). Ulteriores ajustes de la dosis hasta 800 mg por día al día 6, deben realizarse con incrementos no mayores a 200 mg por día.

La dosis puede ser ajustada de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente individual, dentro de un rango de 200 a 800 mg por día. La dosis efectiva usual se encuentra en el rango de 400 a 800 mg por día.

Tratamiento de episodios depresivos del trastorno bipolar

QUEPAZ debe ser administrado una vez al día a la hora de dormir. La dosis total diaria para los primeros cuatro días de tratamiento es de 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y de 300 mg (día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg. En los estudios clínicos, no se observó un beneficio adicional en el grupo de 600 mg en comparación con el grupo de 300 mg. Ciertos pacientes pueden beneficiarse con dosis de 600 mg. En ciertos pacientes, en caso de problemas de tolerancia, los estudios clínicos han indicado que puede considerarse disminuir la dosis a un mínimo de 200 mg. Al tratar episodios depresivos en trastorno bipolar, el tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar.

Prevención de la recurrencia del trastorno bipolar

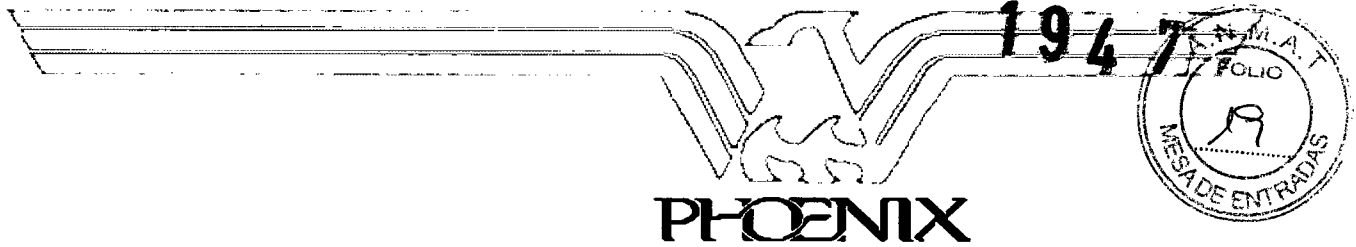
Para la prevención de la recurrencia de episodios maníacos, depresivos o mixtos en el trastorno bipolar, los pacientes que hayan respondido al tratamiento agudo del trastorno bipolar con quetiapina deben continuar con el tratamiento a las mismas dosis. La dosis puede ser luego ajustada dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente individual, dentro del rango de 300 a 800 mg/día administrados dos veces por día. Es importante que para el tratamiento de mantenimiento se administre la dosis efectiva más baja.

Pacientes de edad avanzada

Al igual que otros antipsicóticos, QUEPAZ debe usarse con precaución en las personas de edad avanzada, en particular al principio del período de administración. Los pacientes de edad avanzada

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Directora Técnica T.M.P. 19259





deben iniciar el tratamiento con QUEPAZ con una dosis de 25 mg por día. Esta dosis debe aumentarse diariamente, en incrementos de 25 mg a 50 mg, hasta llegar a una dosis terapéutica eficaz. En función de la respuesta clínica y la tolerabilidad de cada paciente, la velocidad de titulación de dosis de quetiapina puede necesitar ser más lenta y la dosis terapéutica diaria menor que la utilizada en los pacientes más jóvenes. La depuración plasmática media de quetiapina disminuyó entre un 30% a 50% en pacientes de edad avanzada con respecto a pacientes más jóvenes. La eficacia y la seguridad no han sido evaluadas en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el marco del trastorno bipolar.

Niños y adolescentes

QUEPAZ no está recomendado para la administración en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos que apoyen su administración en este grupo etario.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

La quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado. Por lo tanto, QUEPAZ debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática conocida, especialmente durante el período de dosificación inicial. Los pacientes con insuficiencia hepática conocida deben iniciar el uso de QUEPAZ con una dosis de 25 mg por día. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia individual de cada paciente, esta dosis debe aumentarse diariamente en incrementos de 25 mg a 50 mg hasta llegar a la dosis terapéutica eficaz.

Contraindicaciones

QUEPAZ está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes.

Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como los inhibidores de la proteasa del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), agentes antifúngicos azólicos, eritromicina, claritromicina y nefazodona.

Advertencias y precauciones

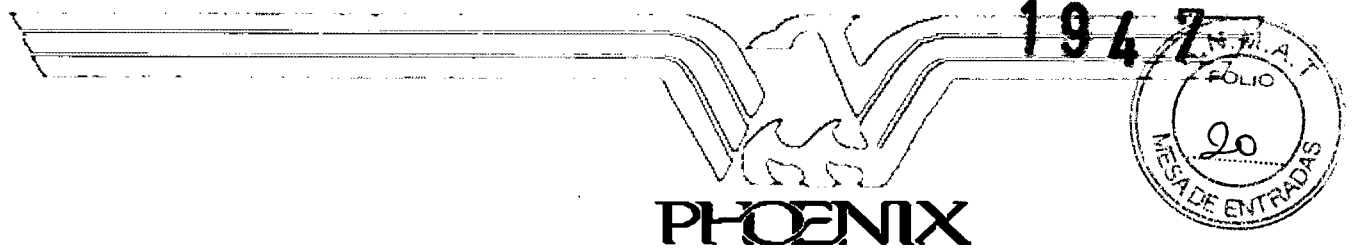
Debido a que quetiapina tiene varias indicaciones, debe considerarse el perfil de seguridad de quetiapina teniendo en cuenta el diagnóstico individual de cada paciente y a la dosis administrada.

Niños y adolescentes (10 a 17 años de edad)

La quetiapina no está recomendada para ser administrada a niños y adolescentes menores de 18 años, a causa de la falta de datos que sustenten el uso en este grupo etario. Estudios clínicos con quetiapina demostraron que, además del perfil de seguridad identificado en los adultos, ciertos eventos adversos ocurrieron con mayor frecuencia en niños y adolescentes que en adultos (aumento del apetito, incremento de la prolactina sérica y síntomas extrapiramidales) y uno se identificó como no observado previamente en estudios realizados en adultos (aumento de la presión arterial). También se observaron cambios en las pruebas de función tiroidea en niños y adolescentes.

Asimismo, no se estudiaron las implicancias de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración después de las 26 semanas. Se desconocen las implicancias a largo plazo sobre el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Dc - Directora Técnica / M.P. 19259



En estudios clínicos controlados con pacientes niños y adolescentes, la quetiapina se asoció con un aumento de la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo, en pacientes tratados por esquizofrenia y manía bipolar.

Suicidio/Ideación suicida o empeoramiento clínico

La depresión en el trastorno bipolar está asociada con el aumento del riesgo de ideación suicida, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que tenga lugar una remisión significativa. Como puede que las mejorías no ocurran durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser controlados cuidadosamente hasta que tenga lugar dicha mejoría. Forma parte de la experiencia clínica general el hecho de que el riesgo de suicidio pueda aumentar en las etapas iniciales de la recuperación.

Adicionalmente, debido a los factores de riesgo conocidos de la enfermedad, los médicos deben considerar el riesgo potencial de eventos relacionados con suicidio luego de la suspensión abrupta del tratamiento con quetiapina.

Otras condiciones psiquiátricas para las cuales se prescribe quetiapina, pueden también estar asociadas con un mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con episodios de depresión mayor. Por lo tanto, al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deben tomarse las mismas precauciones que se consideran al tratar pacientes con episodios de depresión mayor.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de eventos relacionados con suicidio, o aquellos que exhiben un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, tienen mayor riesgo de pensamientos suicidas o de intentos suicidas, por lo que deben recibir un cuidadoso monitoreo durante el tratamiento. Un meta-análisis realizado en estudios clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

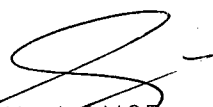
El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una supervisión estrecha de los pacientes, en particular aquellos con alto riesgo, especialmente durante el inicio del tratamiento, y después de realizar cambios de dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser advertidos sobre la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas, así como cambios inusuales del comportamiento, y buscar atención médica de inmediato si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de eventos relacionados con suicidio en pacientes adultos y jóvenes (menores de 25 años) que fueron tratados con quetiapina, en comparación con aquellos tratados con placebo (3% versus 0%, respectivamente).

Síntomas extrapiramidales

En estudios clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, la quetiapina se asoció con el aumento de la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo, en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar.

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una agitación subjetivamente desagradable o perturbadora y por la necesidad de estar en movimiento, con frecuencia acompañada por una incapacidad de permanecer sentado o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de dosis puede ser perjudicial.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Directora Técnica / M.P. 19259



Disquinesia tardía

La disquinesia tardía es un síndrome potencialmente irreversible, involuntario, de movimientos disquinéticos, que puede desarrollarse en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos incluyendo a la quetiapina. Si se manifestasen síntomas y signos de disquinesia tardía, se debe considerar una reducción de la dosis o la discontinuación de la quetiapina. Los síntomas de disquinesia tardía pueden empeorar o incluso manifestarse luego de la discontinuación del tratamiento.

Somnolencia y mareo

El tratamiento con quetiapina ha sido asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tal como sedación o caídas. La somnolencia usualmente ocurre durante las dos primeras semanas de tratamiento, y generalmente se resuelve con la administración continua de quetiapina. En estudios clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar, el inicio fue aproximadamente dentro de los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad leve a moderada. Los pacientes con depresión bipolar que experimenten somnolencia de intensidad severa pueden requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que los síntomas mejoren y pueda ser posible considerar la discontinuación del tratamiento.

El tratamiento con quetiapina también se ha asociado con hipotensión ortostática y mareo relacionado, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, que al igual que la somnolencia, suele comenzar durante el período de ajuste inicial de la dosis. Esto podría aumentar la ocurrencia de lesiones accidentales (caídas), especialmente en la población de edad avanzada. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos hasta que estén familiarizados con los efectos potenciales del medicamento.

Enfermedad cardiovascular

La quetiapina debe ser utilizada con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular conocida y otras afecciones que predispongan a la hipotensión.


La quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis; esto es más frecuente en pacientes de edad avanzada que en los más jóvenes. Si esto ocurriese, se debe considerar una reducción de la dosis o una titulación más gradual. Se debe considerar un régimen de titulación más lento, en pacientes con una enfermedad cardiovascular subyacente.

Prolongación del intervalo QT

En los ensayos clínicos y en el empleo de acuerdo con el prospecto, la quetiapina no se asoció con un aumento persistente y absoluto del intervalo QT. En la poscomercialización se reportó una prolongación del intervalo QT a dosis terapéuticas de quetiapina y en caso de sobredosis. Al igual que con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina en pacientes con enfermedad cardiovascular o antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT. Además, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina junto con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, y concomitantemente con neurolepticos, especialmente en los ancianos, en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocalemia o hipomagnesemia.

Convulsiones

En estudios clínicos controlados con placebo no hubo diferencias en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o con placebo. No se disponen de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos. Al igual que con otros


Laboratorios Phoenix S.A.T.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Directora Técnica / M.P. 19250



antipsicóticos, se recomienda tener precaución cuando se tratan pacientes con antecedentes de convulsiones.

Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno ha sido asociado con el tratamiento con antipsicóticos, incluyendo quetiapina. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autónoma y aumento de la creatinfosfoquinasa. Ante tal evento, la quetiapina debe ser discontinuada y se debe proporcionar el tratamiento médico adecuado.

Neutropenia severa

En estudios clínicos con quetiapina se ha reportado con poca frecuencia una neutropenia severa (recuento de neutrófilos < 0,5 x 10⁹/l). La mayor parte de los casos de neutropenia severa tuvieron lugar dentro del par de meses de iniciado el tratamiento con quetiapina. No hay una relación aparente con la dosis. Durante la experiencia posterior a la comercialización, se ha observado la resolución de la leucopenia y/o neutropenia luego de la suspensión del tratamiento con quetiapina. Los posibles factores de riesgo para la neutropenia incluyen un recuento bajo preexistente de glóbulos blancos y antecedentes de neutropenia inducida por fármacos. La administración de quetiapina se debe interrumpir en pacientes con un recuento de neutrófilos < 1,0 x 10⁹/l. Se debe observar a los pacientes ante la posibilidad de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen 1,5 x 10⁹/l).

Uso concomitante de inductores de las enzimas hepáticas

El uso concomitante de quetiapina con un fuerte inductor enzimático hepático como carbamazepina o fenitoína disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de la quetiapina, lo que podría afectar la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que reciben un inductor de las enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se deberá iniciar sólo si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de la eliminación del inductor enzimático hepático. Es importante que cualquier cambio de inductor sea gradual y, si es necesario, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).


Ganancia de peso

Se ha reportado ganancia de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser monitoreados y manejados según sea clínicamente adecuado, y de acuerdo con los lineamientos para el uso de antipsicóticos.

Hiperglucemia

Durante el tratamiento con quetiapina se ha reportado raramente hiperglucemia o exacerbación de diabetes preexistente, asociada ocasionalmente con cetoacidosis o coma, incluyendo algunos casos fatales. En algunos casos, se ha reportado un aumento previo del peso corporal, el cual podría ser un factor predisponente. Se recomienda un monitoreo clínico adecuado de acuerdo con los lineamientos para el uso de antipsicóticos. Los pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico, incluyendo quetiapina, deben observarse los signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), y en los pacientes con diabetes mellitus o factores de riesgo para diabetes mellitus, debe monitorearse regularmente el empeoramiento del control de la glucosa. El peso debe ser controlado regularmente.

Lípidos


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Directora Técnica / M.P. 19259



En ensayos clínicos con quetiapina se ha observado aumento de los triglicéridos, LDL y colesterol total, y disminución del colesterol HDL. Los cambios lipídicos deben tratarse según criterio clínico.

Riesgo metabólico

Debido a los cambios en el peso, la glucosa en sangre (*Ver Hiperglucemia*) y los lípidos observados en los estudios clínicos, los pacientes (incluyendo los que presenten valores basales normales) podrían experimentar un empeoramiento del perfil de riesgo metabólico, el cual debe manejarse según sea clínicamente adecuado.

Abstinencia

Después de la interrupción brusca de la quetiapina se han observado síntomas agudos de abstinencia como insomnio, náuseas, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareos e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones disminuyó significativamente una semana después de la discontinuación del tratamiento. Se recomienda el retiro gradual durante un período de por lo menos una o dos semanas.

Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia

La quetiapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

En ensayos clínicos randomizados, controlados con placebo se observó un riesgo aproximadamente tres veces mayor de desarrollar eventos adversos cerebrovasculares en la población con demencia con ciertos antipsicóticos atípicos. No se conoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No puede descartarse un aumento del riesgo con otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. La quetiapina debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se ha informado que los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte en comparación con el placebo. Sin embargo, en dos estudios con quetiapina, controlados por placebo, de 10 semanas de duración, en la misma población de pacientes (n = 710, edad media de 83 años, rango de 56 - 99 años), la incidencia de la mortalidad en los pacientes tratados con quetiapina fue del 5,5% frente al 3,2% en el grupo placebo. Los pacientes en estos ensayos fallecieron debido a diferentes causas que fueron consistentes con las expectativas para esta población. Estos datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y la muerte en pacientes ancianos con demencia.

Efectos hepáticos


Si se desarrolla ictericia, el tratamiento con quetiapina debe ser interrumpido.

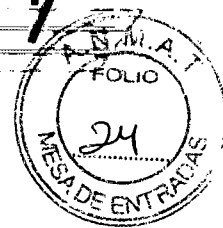
Enfermedad concomitante

Se han reportado con quetiapina casos de disfagia y aspiración. La quetiapina debe usarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración. Se observó un aumento en la tasa de disfagia con quetiapina frente a placebo sólo en los estudios clínicos realizados en depresión bipolar.

Enfermedad tromboembólica venosa (TEV)

Se han reportado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con fármacos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso, todos los posibles factores de riesgo de TEV deben identificarse antes y


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Directora Técnica / M.P. 19250



PHOENIX

durante el tratamiento con quetiapina y deben adoptarse las medidas preventivas.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en los estudios clínicos y durante la experiencia poscomercialización. Entre los reportes posteriores a la comercialización, si bien no todos los casos se presentaron confusos a raíz de los factores de riesgo, muchos pacientes presentaron factores que se sabe que están asociados con pancreatitis, tales como aumento de triglicéridos, cálculos biliares, y consumo de alcohol.

Información adicional

Son limitados los datos de quetiapina en combinación con divalproato o litio en episodios maníacos agudos moderados a severos; sin embargo, el tratamiento combinado fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Aumento de las transaminasas séricas

En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos (cambio de normal a ≥ 3 x LSN en cualquier momento) en las transaminasas séricas (ALT, AST) o en los niveles de gamma-GT. Estos aumentos usualmente fueron reversibles al continuar el tratamiento con quetiapina.

Disnea y palpitaciones

Reportes de disnea y palpitaciones ocurrieron frecuentemente en el contexto de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática, y/o enfermedad cardiaca/respiratoria subyacente.

Lactosa

Los comprimidos de quetiapina contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones medicamentosas

Productos medicinales de acción central, alcohol, medicamentos neurolépticos

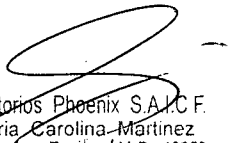
Teniendo en cuenta los efectos principales de la quetiapina sobre el sistema nervioso central, la quetiapina debe usarse con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y con el alcohol.

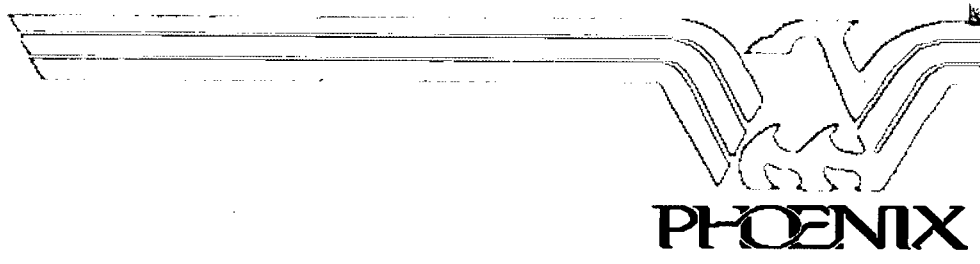
Inhibidores del CYP3A4

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es la principal enzima responsable del metabolismo de la quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción en voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor del CYP3A4, provocó un aumento de 5 - 8 veces del área bajo la curva (ABC) de la quetiapina. Sobre la base de esto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores del CYP3A4. Tampoco se recomienda tomar quetiapina con jugo de pomelo.

Carbamazepina, fenitoína, inductores de enzimas hepáticas

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de la quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor enzimático hepático), la coadministración de carbamazepina incrementó significativamente el clearance de


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Sc - Directora Técnica / M.P. 19259



quetiapina. Este aumento del clearance redujo la exposición sistémica de quetiapina (medida como ABC) a un promedio del 13% de la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un mayor efecto. Como consecuencia de esta interacción, puede ocurrir una reducción de las concentraciones plasmáticas, lo que podría afectar la eficacia del tratamiento con quetiapina. La administración conjunta de quetiapina y fenitoína (otro inductor enzimático microsomal) causó un clearance de quetiapina altamente incrementado, en aproximadamente 450%. En pacientes que reciben un inductor enzimático hepático, el inicio del tratamiento con quetiapina sólo debe ocurrir si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor enzimático hepático. Es importante que cualquier cambio en el inductor sea gradual, y si es necesario, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Imipramina, fluoxetina

La farmacocinética de la quetiapina no se alteró significativamente tras la coadministración con los antidepresivos imipramina (un conocido inhibidor del CYP2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor del CYP3A4 y CYP2D6).

Risperidona, haloperidol, tioridazina

La farmacocinética de la quetiapina no se alteró significativamente tras la coadministración con los antipsicóticos risperidona o haloperidol. Sin embargo la administración de quetiapina y tioridazina provocó un aumento de aproximadamente el 70% en el clearance de quetiapina.

Cimetidina

La farmacocinética de la quetiapina no se alteró tras la coadministración con cimetidina.

Litio

La farmacocinética del litio no se alteró cuando se coadministró con quetiapina.

Ácido valproico

La farmacocinética de valproato sódico y de la quetiapina no se alteraron de forma clínicamente relevante cuando se administraron concomitantemente. En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina, o ambos, se observó una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo que recibió la combinación en comparación con el grupo en monoterapia. *Productos que pueden prolongar el intervalo QT*

No se han llevado a cabo estudios de interacción con productos medicinales cardiovasculares de uso frecuente.

Se debe tener precaución cuando se administre concomitantemente quetiapina con fármacos que se sabe causan desequilibrio electrolítico o que prolongan el intervalo QT.

Metadona y antidepresivos tricíclicos

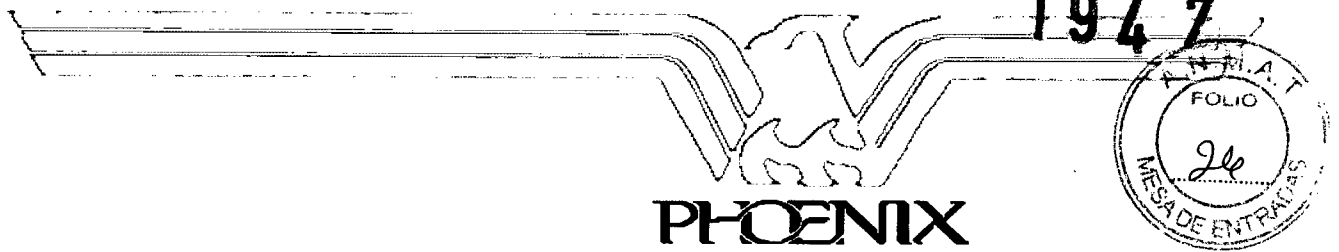
Ha habido notificaciones de resultados falsos positivos en inmunoensayos enzimáticos para metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda confirmar los resultados cuestionables de la detección por inmunoensayo con una técnica cromatográfica apropiada.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No hubo evidencia de genotoxicidad en una serie de estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*. En


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
CC - Directora Técnica / M.P. 19259





animales de laboratorio a un nivel de exposición clínicamente relevante se vieron las siguientes desviaciones, que aún no han sido confirmadas en la investigación clínica a largo plazo: en ratas, se ha observado la deposición de pigmento en la glándula tiroidea; en monos *Cynomolgus* se han observado hipertrofia de las células foliculares tiroideas, una disminución en los niveles de T₃ en plasma, disminución de la concentración de hemoglobina y una disminución del recuento de glóbulos rojos y blancos; y en perros opacidad del cristalino y cataratas.

Teniendo en cuenta estos hallazgos, los beneficios del tratamiento con quetiapina necesitan ser comparados contra los riesgos de seguridad para el paciente.

Embarazo

La seguridad y eficacia de la quetiapina durante el embarazo humano no se ha establecido todavía. Hasta ahora no hay indicios de peligrosidad en ensayos con animales; aunque no han sido examinados los posibles efectos en el ojo del feto. Por lo tanto, la quetiapina sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales. Luego de embarazos en los que fue empleada la quetiapina, se observaron síntomas de abstinencia neonatal.

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo quetiapina) durante el tercer trimestre del embarazo, están en riesgo de presentar reacciones adversas que incluyen síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, que pueden variar en severidad y duración después del parto. Se recibieron reportes de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, o trastornos de la alimentación. En consecuencia, los neonatos deben ser monitoreados cuidadosamente.

Lactancia

Debe aconsejarse a las mujeres que están en periodo de lactancia que no amamenten mientras estén tomando quetiapina. Se han publicado reportes de casos de excreción de quetiapina en la leche materna humana, sin embargo, el grado de excreción no fue consistente.

Efectos sobre la capacidad de manejar y utilizar maquinaria

Se debe recomendar a los pacientes no manejar u operar maquinarias hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, la quetiapina puede interferir con las actividades que requieran alerta mental y puede causar somnolencia.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) más frecuentemente notificadas con quetiapina son somnolencia, mareos, sequedad de boca, astenia leve, constipación, taquicardia, hipotensión ortostática y dispepsia.


Al igual que con otros antipsicóticos, se han asociado con la quetiapina aumento de peso, síncope, síndrome neuroléptico maligno, leucopenia, neutropenia y edema periférico.

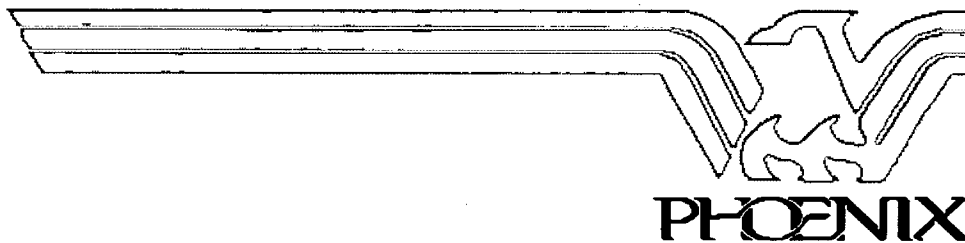
Las frecuencias de eventos adversos se ordenan de acuerdo a lo siguiente: muy frecuente (> 1/10), frecuente (> 1/100, < 1/10), poco frecuente (> 1/1000, < 1/100), raro (> 1/10000, < 1/1000) y muy raro (< 1/10000).

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

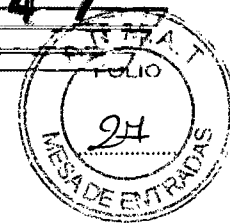
Muy frecuente: disminución de la hemoglobina²¹.

Frecuente: leucopenia^{1,27}, disminución del recuento de neutrófilos, aumento del recuento de eosinófilos²⁶


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Directora Técnica / M.P. 19259



1947



Poco frecuente: trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas¹³.
Raro: agranulocitosis²⁵.
Desconocida: neutropenia¹.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente: hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas de la piel).
Muy raro: reacción anafiláctica⁶.

Trastornos endócrinos

Frecuente: hiperprolactinemia¹⁵, disminución de T₄ total²³, disminución de T₄ libre²³, disminución de T₃ total²³, aumento de TSH²³.
Poco frecuente: disminución de T₃ libre²³, hipotiroidismo.
Muy raro: secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuente: aumento del nivel sérico de triglicéridos^{11,29}, aumento del colesterol total (predominantemente colesterol LDL)^{12,29}, disminución del colesterol HDL^{17,29}, aumento de peso^{9,29}.
Frecuente: aumento del apetito, aumento de glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos^{7,29}.
Poco frecuente: hiponatremia¹⁹, diabetes mellitus^{1,5,6}.
Raro: síndrome metabólico²⁸.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: sueños anormales y pesadillas, ideación suicida y comportamiento suicida²⁰.
Raro: sonambulismo y otros eventos relacionados tales como somniloquía y síndrome de ingesta nocturna relacionada con el sueño.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: mareos^{4,16}, somnolencia^{2,16}, dolor de cabeza.
Frecuente: síncope^{4,16}, síntomas extrapiramidales^{1,17}, disartria.
Poco frecuente: convulsiones¹, síndrome de piernas inquietas, disquinesia tardía^{1,6}.

Trastornos cardíacos

Frecuente: taquicardia⁴, palpitaciones²².
Poco frecuente: prolongación del intervalo QT^{1,18}, bradicardia³¹.

Trastornos oculares

Frecuente: visión borrosa.

Trastornos vasculares

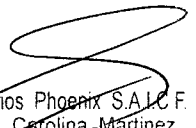
Frecuente: hipotensión ortostática^{4,16}.
Raro: tromboembolismo venoso¹.

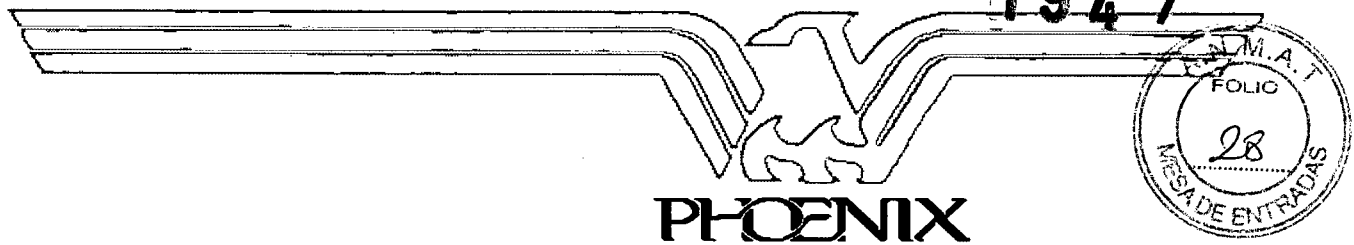
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuente: rinitis, disnea.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: sequedad de boca.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Directora Técnica / M.P. 19259



Frecuente: constipación, dispepsia, vómitos²⁴.
Poco frecuente: disfagia⁸.
Raro: pancreatitis¹.

Trastornos hepatobiliares

Frecuente: elevación de las transaminasas séricas (ALT, AST)³, elevación de los niveles de la gamma GT³.

Raro: ictericia⁶, hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raro: angioedema⁶, síndrome de Stevens-Johnson⁶.

Desconocida: necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy raro: rabdomiólisis.

Condiciones del embarazo, puerperio y perinatales

Desconocida: síndrome de abstinencia neonatal³⁰.

Trastornos del aparato reproductor y mama

Poco frecuente: disfunción sexual.

Raro: priapismo, galactorrea, inflamación mamaria, desorden menstrual.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy frecuente: síntomas de abstinencia^{1, 10}.

Frecuente: astenia leve, edema periférico, irritabilidad, pirexia.

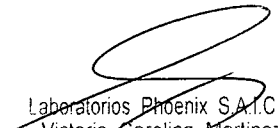
Raro: síndrome neuroléptico maligno¹, hipotermia.

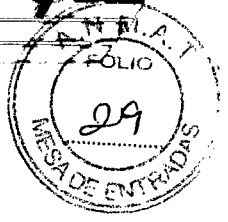
Investigaciones

Raros: elevación de la creatinfosfoquinasa en sangre¹⁴.

Referencias:

- (1) Ver la sección *Advertencias y precauciones*.
- (2) Se puede producir somnolencia, por lo general durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de quetiapina.
- (3) En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde valores normales a $\geq 3 \times$ LSN en cualquier momento) en las transaminasas séricas (ALT, AST) o en los niveles de gamma-GT. Estos aumentos usualmente fueron reversibles al continuar el tratamiento con quetiapina.
- (4) Al igual que con otros antipsicóticos con actividad bloqueante α_1 adrenérgica, quetiapina puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de dosis.
- (5) En casos muy raros se ha informado exacerbación de la diabetes preexistente.
- (6) El cálculo de la frecuencia de estas reacciones adversas se ha realizado solamente a partir de datos poscomercialización.
- (7) Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) o una glucemia sin ayuno ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) por lo menos en una ocasión.
- (8) Se observó un aumento en la tasa de disfagia con quetiapina frente a placebo solamente en los estudios clínicos realizados en depresión bipolar.
- (9) Basado en un aumento $> 7\%$ del peso corporal desde el valor inicial. Se produce principalmente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.
- (10) Los síntomas de abstinencia siguientes se han observado con mayor frecuencia en ensayos clínicos en fase aguda,


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Directora Técnica / M.P. 19259



PHOENIX

- controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron los síntomas de discontinuación: insomnio, náuseas, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareos e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente una semana después de la discontinuación del tratamiento.
- (11) Triglicéridos ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacientes < 18 años de edad) en por lo menos una ocasión.
 - (12) Colesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacientes < 18 años de edad) en por lo menos una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol LDL ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). El cambio medio en los pacientes que tenían este aumento fue de 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
 - (13) Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/l$, en por lo menos en una ocasión.
 - (14) Basados en los informes de reacciones adversas en ensayos clínicos de aumento de la creatinfosfoquinasa sérica no asociado con el síndrome neuroléptico maligno.
 - (15) Niveles de prolactina (pacientes > 18 años de edad): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) en hombres, > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) en mujeres, en cualquier momento.
 - (16) Puede conducir a caídas.
 - (17) Colesterol HDL: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) en hombres, < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) en mujeres, en cualquier momento.
 - (18) Incidencia de pacientes que presentan cambios de QTc de < 450 mseg a ≥ 450 mseg con un incremento ≥ 30 mseg. En ensayos con quetiapina controlados con placebo, el cambio medio y la incidencia de pacientes que presentan un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.
 - (19) Cambio de > 132 mmol/l a < 132 mmol/l en al menos una ocasión.
 - (20) Se han reportado casos de ideación suicida o comportamiento suicida durante la terapia con quetiapina o inmediatamente luego de la discontinuación del tratamiento.
 - (21) Disminución de la hemoglobina a ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) hombres, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) mujeres en al menos una ocasión ocurrida en 11% de los pacientes con quetiapina en todos los ensayos incluyendo los ensayos abiertos extendidos. Para estos pacientes, la disminución media máxima de hemoglobina en cualquier momento fue -1,50 g/dl. Estos reportes ocurrieron frecuentemente en el contexto de taquicardia, mareos, hipotensión ortostática y/o enfermedad respiratoria/cardíaca subyacente.
 - (23) En función de cambios respecto del nivel basal normal a un valor posiblemente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento posbasal en todos los estudios. Cambios en T_4 total, T_4 libre, T_3 total y T_3 libre se definen como $< 0,8 \times \text{LSN}$ (pmol/l) y cambios en TSH > 5 mIU/l en cualquier momento.
 - (24) Sobre la base del aumento del índice de vómitos en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).
 - (25) Cambios en los valores de los neutrófilos desde $\geq 1,5 \times 10^9/l$ inicial a $< 0,5 \times 10^9/l$ en cualquier momento durante el tratamiento.
 - (26) En función de cambios respecto del nivel basal normal a un valor posiblemente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento posbasal en todos los estudios. Los cambios en los valores de eosinófilos se definen como $\geq 1 \times 10^9$ células/l en cualquier momento.
 - (27) En función de cambios respecto del nivel basal normal a un valor posiblemente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento posbasal en todos los estudios. Los cambios en los glóbulos blancos se definen como $\leq 3 \times 10^9$ células/l en cualquier momento.
 - (28) Sobre la base de reportes de eventos adversos del síndrome metabólico de todos los ensayos clínicos con quetiapina.
 - (29) Se ha observado en ensayos clínicos, que en algunos pacientes se produce el empeoramiento de más de un factor metabólico (peso, glucosa en sangre y lípidos).
 - (30) Ver la sección *Advertencias y precauciones, Embarazo*.
 - (31) Puede ocurrir al inicio o cercano al inicio del tratamiento y ser asociado con hipotensión y/o síncope. Frecuencia basada en reportes adversos de bradicardia y eventos relacionados en todos los ensayos clínicos con quetiapina.

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

En ensayos clínicos a corto plazo controlados con placebo en la depresión bipolar, la incidencia acumulada de síntomas extrapiramidales fue del 8,9% para quetiapina en comparación con 3,8% para placebo.

En ensayos clínicos a corto plazo controlados con placebo en esquizofrenia y manía bipolar, la incidencia acumulada de síntomas extrapiramidales fue similar al placebo (esquizofrenia: 7,8% para quetiapina y 8,0% para placebo; manía bipolar: 11,2% para quetiapina y 11,4% para placebo). Se

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Victoria Carolina Martínez
 Cc - Directora Técnica / M.P. 19259

observaron índices más altos de síntomas extrapiramidales en pacientes tratados con quetiapina en comparación con pacientes tratados con placebo en estudios clínicos a corto plazo, controlados con placebo, en trastorno maniaco depresivo (TMD) y depresión bipolar.

Tanto en depresión bipolar como en TMD, la incidencia de los eventos adversos individuales (por ejemplo: acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, disquinesia, distonía, inquietud, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotora y rigidez muscular) no superó el 4% en ningún grupo de tratamiento.

En estudios controlados con placebo en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, la incidencia de eventos adversos cerebrovasculares por 100 pacientes/año no fue mayor en pacientes tratados con quetiapina que en pacientes tratados con placebo.

En ensayos clínicos a corto plazo, a dosis fijas, controlados con placebo, el tratamiento con quetiapina se asoció con pequeñas disminuciones, relacionadas con la dosis, de los niveles de hormonas tiroideas. En ensayos clínicos a corto plazo, controlados con placebo, la incidencia de cambios potencialmente significativos desde el punto de vista clínico en los niveles de hormona tiroidea fue la siguiente: T₄ total: 3,4% para quetiapina versus 0,6% para placebo; T₄ libre: 0,7% para quetiapina versus 0,1% para placebo; T₃ total: 0,54% para quetiapina versus 0,0% para placebo y T₃ libre: 0,2% para quetiapina versus 0,0% para placebo.

La incidencia de cambios en la hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) fue 3,2% para quetiapina versus 2,7% para placebo. En estudios de monoterapia a corto plazo, controlados con placebo, la incidencia de cambios recíprocos, potencialmente significativos desde el punto de vista clínico en la T₃ y TSH fue 0% tanto para quetiapina como para placebo mientras que fueron de 0,1% para quetiapina versus 0% para placebo para cambios en los niveles de T₄ y TSH. Estos cambios en los niveles de hormona tiroidea, por lo general, no se asociaron con hipotiroidismo sintomático desde el punto de vista clínico.

La disminución de la T₄ total y libre fue máxima durante las primeras seis semanas del tratamiento con quetiapina, sin reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo.

En casi todos los casos, la interrupción del tratamiento con quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre la T₄ total y libre, independientemente de la duración del tratamiento.

En ocho pacientes, en que se midió la globulina fijadora de tiroxina (TBG, por sus siglas en inglés), los niveles de TBG se mantuvieron sin cambios.

En todos los ensayos a corto plazo, controlados con placebo, en monoterapia, en pacientes con un recuento basal de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, la incidencia de tener, al menos, un cambio en el recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$, fue del 1,9% en pacientes tratados con quetiapina en comparación con 1,3% en pacientes tratados con placebo.

La incidencia de cambios a $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ en pacientes tratados con quetiapina fue igual (0,2%) que en pacientes tratados con placebo. En todos los ensayos clínicos (controlados con placebo, abiertos, con comparador activo) en pacientes con un recuento basal de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, la incidencia de tener, al menos, un cambio en el recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ fue del 2,9% y a $< 0,5 \times 10^9/l$ fue del 0,21% en pacientes tratados con quetiapina.

En ensayos clínicos a dosis fijas (50 mg/día a 800 mg/día), a corto plazo y controlados con placebo (oscilando desde 3 a 8 semanas), el aumento medio de peso para pacientes tratados con quetiapina osciló entre los 0,8 kg para la dosis diaria de 50 mg hasta 1,4 kg para la dosis diaria de 600 mg (con un aumento inferior para la dosis diaria de 800 mg), en comparación con 0,2 kg en los pacientes

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martínez
Cc - Directora Técnica / M.P. 13259



tratados con placebo.

El porcentaje de pacientes tratados con quetiapina que aumentaron $\geq 7\%$ del peso corporal, osciló entre 5,3% para la dosis diaria de 50 mg y 15,5% para la dosis diaria de 400 mg (con un aumento inferior para las dosis diarias de 600 y 800 mg), en comparación con el 3,7% en los pacientes tratados con placebo.

Los estudios de prevención de recaídas a plazo más largo, tuvieron un período abierto (que osciló entre 4 y 36 semanas) durante el cual los pacientes fueron tratados con quetiapina, seguido de un período randomizado de retirada durante el cual los pacientes recibieron aleatoriamente quetiapina o placebo. Para los pacientes que recibieron quetiapina, el aumento medio de peso durante el periodo abierto fue de 2,56 kg, y para la semana 48 del periodo aleatorizado, el aumento medio de peso fue 3,22 kg, en comparación con los valores basales del periodo abierto. Para pacientes que fueron randomizados a placebo, el aumento medio de peso durante el periodo abierto fue de 2,39 kg y para la semana 48 del periodo randomizado el aumento medio de peso fue de 0,89 kg, en comparación con los valores basales del periodo abierto.

Cataratas/opacidad del cristalino

En un ensayo clínico para evaluar el potencial de cataratogénesis de quetiapina (200-800 mg/día) en comparación con risperidona (2-8 mg) en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, el porcentaje de pacientes con mayor grado de opacidad del cristalino no fue superior en quetiapina (4%), en comparación con la risperidona (10%), para pacientes con al menos 21 meses de exposición.

Niños y adolescentes (10 a 17 años de edad)

Las reacciones adversas descritas anteriormente para los adultos deben ser consideradas para niños y adolescentes. A continuación se resumen las RAMs que se producen con una mayor frecuencia en niños y adolescentes (10-17 años de edad) que en la población de adultos o las reacciones adversas que no han sido identificadas en la población adulta.

Las frecuencias de los eventos adversos se ordenan de acuerdo a lo siguiente: Muy frecuente ($> 1/10$), frecuente ($> 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($> 1/1000$, $< 1/100$), raro ($> 1/10000$, $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10000$).

Trastornos del metabolismo y nutrición

Muy frecuente: aumento del apetito.

Investigaciones

Muy frecuente: aumentos de la prolactina ¹, Aumento de la presión arterial ².

Trastornos del sistema nervioso


Muy frecuente: síntomas extrapiramidales ³.

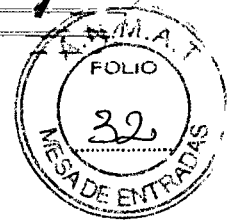
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Frecuente: irritabilidad ⁴.

(1) Niveles de prolactina (pacientes < 18 años de edad): $> 20 \mu\text{g/l}$ ($> 869,56 \text{ pmol/l}$) en hombres, $> 26 \mu\text{g/l}$ ($> 1130,428 \text{ pmol/l}$) en mujeres, en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes tuvo un aumento de prolactina hasta un nivel $> 100 \mu\text{g/l}$.

(2) Basado en los cambios por encima de los umbrales clínicamente significativos.


Laboratorios Phoenix S.A. de C.V.
Victoria Carolina Martínez
Co - Directora Técnica / M.P. 19259



- o aumentos > 20 mmHg para la presión arterial sistólica o >10 mmHg para la presión arterial diastólica en cualquier momento en dos estudios, en fase aguda (3-6 semanas) controlados con placebo en niños y adolescentes.
- (3) Ver la Sección *Propiedades farmacológicas*.
- (4) Nota: la frecuencia es consistente con lo observado en adultos, pero la irritabilidad puede estar asociada con implicaciones clínicas diferentes en niños y adolescentes, en comparación con los adultos.

Sobredosificación

En general, los signos y síntomas notificados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión.

En los ensayos clínicos se ha reportado el desenlace fatal después de una sobredosis aguda de 13,6 gramos, y en poscomercialización con dosis tan bajas como 6 gramos de quetiapina sola. Sin embargo, también se ha descrito supervivencia tras sobredosis agudas de hasta 30 gramos.

En la experiencia poscomercialización, se han informado casos de sobredosis de quetiapina sola que resultaron en muerte o coma.

Además, se han reportado los siguientes eventos en el contexto de sobredosis en monoterapia con quetiapina: prolongación del intervalo QT, convulsiones, estado epiléptico, rabdomiólisis, depresión respiratoria, retención urinaria, confusión, delirio y/o agitación.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular severa preexistente pueden presentar un mayor riesgo de efectos de sobredosis. (Ver sección *Advertencias y precauciones*).

Tratamiento

No hay un antídoto específico para la quetiapina. En los casos de signos graves, debe ser considerada la posibilidad de múltiples medicamentos asociados y se recomiendan procedimientos de cuidados intensivos, incluyendo el establecimiento y el mantenimiento de una vía aérea permeable, que asegure la oxigenación y ventilación adecuadas, y el monitoreo y soporte del sistema cardiovascular. Si bien la prevención de la absorción en caso de sobredosis no se ha investigado, el lavado gástrico puede estar indicado en casos de envenenamiento grave y si es posible realizarlo una hora después de la ingestión. La administración de carbón activado debe ser considerada.

En casos de sobredosis con quetiapina, la hipotensión refractaria debe ser tratada con medidas adecuadas como líquidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos. Debe evitarse el uso de epinefrina y dopamina, ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el contexto del bloqueo alfa inducido por quetiapina.

Se debe mantener una estrecha supervisión y vigilancia médica hasta la recuperación del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.
- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.


Conservación

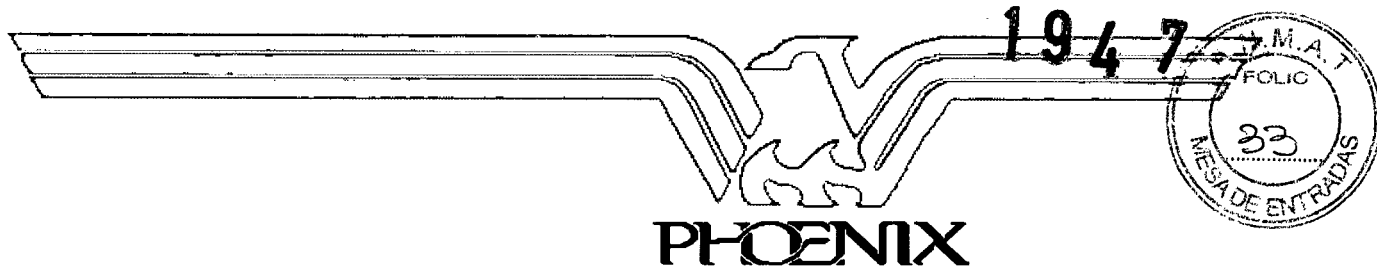
Conservar en envase original, en lugar fresco y seco. Proteger de la luz. Conservar a una temperatura de hasta 30°C.

Presentación

Se presenta en envases con 10, 20, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

SA


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Victoria Carolina Martínez
 Cc - Dirección Técnica / M.P. 19259



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

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado. N° 55.287.

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

Elaborado en Sanabria 2353, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

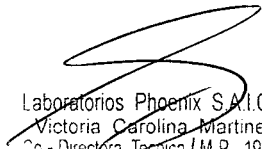
Acondicionado en Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F. Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.

e-mail: info@phoenix.com.ar

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

NCDS v05

Fecha de última revisión: – Disp. N°


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Victoria Carolina Martinez
Cc - Directora Técnica / M.P. 19259