



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-56691161-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2018-56691161-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma APOTEX S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KENANTIS / QUETIAPINA FUMARATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / QUETIAPINA FUMARATO 28,77 – 115,06 – 230,12 mg; aprobada por Certificado N° 56829.

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 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma APOTEX S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada KENANTIS / QUETIAPINA FUMARATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / QUETIAPINA FUMARATO 28,77 – 115,06 – 230,12 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-65003041-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-65002393-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56829, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-56691161-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.08.30 16:02:20 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.30 16:02:30 -0300'

KENANTIS
QUETIAPINA 25mg, 100 mg y 200 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Canadiense

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 25 mg contiene
Quetiapina fumarato (equivalentes a quetiapina 25,00 mg)..... 28,77
mg.

Excipientes: Croscarmelosa sódica 15,91 mg; Dióxido de silicio colidal 0,2 mg; Ácido fumárico 2,5 mg; Etil celulosa 1,375 mg; Estearato de magnesio 1,25 mg; Hidroxipropil metil celulosa 2910 0,45 mg; Hidroxipropil celulosa LF 0,15 mg; Polietilenglicol 8000 0,3 mg; Dióxido de titanio 0,27 mg; Óxido de hierro amarillo 0,015 mg; Óxido de hierro rojo 0,015 mg.

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene
Quetiapina fumarato (equivalentes a quetiapina 100,00 mg)..... 115,06
mg.

Excipientes: Croscarmelosa sódica 63,64 mg; Dióxido de silicio colidal 0,8 mg; Ácido fumárico 10,0 mg; Etil celulosa 5,5 mg; Estearato de magnesio 5,0 mg; Hidroxipropil metil celulosa 2910 1,8 mg; Hidroxipropil celulosa LF 0,6 mg; Polietilenglicol 8000 1,2 mg; Dióxido de titanio 1,056 mg; Óxido de hierro amarillo 0,144 mg.

Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene
Quetiapina fumarato (equivalentes a quetiapina 200,00 mg)..... 230,12
mg.

Excipientes: Croscarmelosa sódica 127,28 mg; Dióxido de silicio colidal 1,6 mg; Ácido fumárico 20,0 mg; Etil celulosa 11,0 mg; Estearato de magnesio 10,0 mg; Hidroxipropil metil celulosa 2910 3,6 mg; Hidroxipropil celulosa LF 1,2 mg; Polietilenglicol 8000 2,4 mg; Dióxido de titanio 2,4 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico. Código ATC: N05A H04

FARMACOLOGÍA

MECANISMO DE ACCION

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito plasmático humano activo, norquetiapina, interactúan con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Quetiapina y norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT₂) y por los D₁ y D₂ de dopamina. Se cree que esta combinación de antagonismo de receptores con una mayor selectividad relativa para los receptores 5HT₂ que para los D₂ contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y a la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales (SEP) de Quetiapina en comparación con los antipsicóticos típicos.

IF-2019-04083651
MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Quetiapina y norquetiapina no tienen una afinidad apreciable a los receptores de benzodiazepinas, pero si una alta afinidad a receptores histaminérgicos y alfa1 adrenérgicos y afinidad moderada a receptores alfa2 adrenérgicos. Quetiapina también tiene afinidad baja o nula por los receptores muscarínicos, mientras que norquetiapina tiene afinidad de moderada a alta a varios receptores muscarínicos, lo cual podría explicar los efectos anticolinérgicos (muscarínicos). La inhibición del NET y la acción agonista parcial de norquetiapina en los receptores 5HT1A puede contribuir a la eficacia terapéutica de Quetiapina como antidepresivo.

EFFECTOS FARMACODINAMICOS

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

En los tests pre-clínicos predictivos de SEP, quetiapina es diferente de los antipsicóticos típicos y posee un perfil atípico. Quetiapina no produce supersensibilidad al receptor D₂ de dopamina tras la administración crónica. Quetiapina solamente origina una catalepsia ligera a dosis efectivas de bloqueo del receptor D₂ de dopamina e, igualmente, después de la administración crónica, demuestra selectividad por el sistema límbico produciendo un bloqueo de despolarización de las neuronas mesolímbicas, pero no de las nigrostriatales que contienen dopamina. Quetiapina muestra una carga distónica mínima en los monos Cebus sensibilizados a haloperidol o no tratados con el fármaco tras la administración aguda y crónica.

FARMACOCINÉTICA

La actividad de quetiapina fumarato es debida, básicamente, a la droga original. La farmacocinética de dosis múltiples de quetiapina es proporcional a la dosis dentro del rango de la dosis única propuesta y la acumulación de quetiapina es predecible con la dosis múltiple. La eliminación de quetiapina se realiza principalmente por metabolismo hepático con una vida media terminal promedio de alrededor de 6 horas dentro del rango de la dosis clínica propuesta. Las concentraciones de la dosificación estado constante pueden ser alcanzadas en el plazo de dos días después del dosaje.

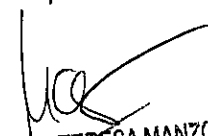
Absorción: Quetiapina fumarato se absorbe rápidamente después de la administración oral, alcanzando concentraciones plasmáticas pico en 1 ½ horas.

La biodisponibilidad es del 100% con respecto a la solución. La biodisponibilidad de quetiapina es poco afectada por la administración de alimentos, estando los valores C_{máx} y AUC aumentados en un 25% y 15%, respectivamente.

Distribución: Quetiapina es ampliamente distribuida en todo el organismo con un aparente volumen de distribución de 10 + 4 L/kg. Un 83% es combinado con proteínas plasmáticas en concentraciones terapéuticas. In vitro, quetiapina no afecta la combinación de warfarina o diazepam con albúmina sérica humana. A su vez, ni la warfarina ni el diazepam alteran la combinación con quetiapina.

Metabolismo y eliminación: Después de única dosis oral de 14C- quetiapina, menos del 1% de la dosis administrada se excreta como droga inalterada, indicando que la quetiapina es altamente metabolizada. Aproximadamente el 73% y 20% de la dosis fue recuperada en orina y materia fecal, respectivamente.

Quetiapina es ampliamente metabolizada por el hígado. Las principales vías metabólicas son sulfoxidación al metabolito sulfóxido y oxidación con el metabolito del ácido original, siendo ambos metabolitos farmacológicamente inactivos. Los estudios in vitro revelaron que la isoenzima del citocromo P450 3 4 está comprometida en el metabolismo de la quetiapina en su metabolito sulfóxido principal, pero inactivo.


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
IF-2019-04683651-**APOTEX S.A.**
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina y llevar a cabo las medidas preventivas.

Estreñimiento y obstrucción intestinal

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

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Se presenta por una reacción adversa grave a medicamentos. Usualmente se define por la triada de fiebre, exantema y afectación sintomática o asintomática de órganos internos.

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio

Los pacientes con trastorno depresivo grave (MDD, por sus siglas en inglés), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de pensamientos y conducta suicida (tendencia suicida) o cambios inusuales en el comportamiento, ya sea que estén tomando medicamentos antidepresivos o no, y este riesgo puede persistir hasta que haya una remisión significativa. Ha habido una preocupación de largos años acerca de que los antidepresivos pueden inducir el empeoramiento de la depresión y la aparición de una tendencia suicida en determinados pacientes. Los antidepresivos incrementaron el riesgo de pensamiento y conducta suicida (tendencias suicidas) en estudios de corto plazo en niños y adolescentes con trastorno depresivo grave (MDD) y otros trastornos psiquiátricos. Los análisis combinados de estudios de corto plazo controlados con placebo de 9 fármacos antidepresivos (ISRS y otros) en niños y adolescentes con MDD, OCD (trastorno obsesivo compulsivo), u otros trastornos psiquiátricos (un total de 24 estudios con más de 4440 pacientes) han revelado un mayor riesgo de eventos adversos que representan comportamiento o pensamiento suicida (tendencia suicida) durante los primeros meses de tratamiento en aquellos que recibían antidepresivos. El riesgo promedio de tales eventos en pacientes que recibían antidepresivos fue del 4%, dos veces el riesgo con placebo, que fue del 2%. Hubo una variación considerable en el riesgo entre los fármacos, pero también una tendencia al aumento para casi todos los fármacos estudiados. El riesgo de tendencia suicida se observó más firmemente en los estudios de MDD, pero hubo también señales de riesgo en algunos estudios de otras indicaciones psiquiátricas (trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de ansiedad social). **No ocurrió ningún suicidio en ninguno de estos estudios.** Se desconoce si el riesgo de tendencia suicida en pacientes pediátricos se extiende al uso de largo plazo, es decir, después de varios meses. También se desconoce si el riesgo de tendencia suicida se extiende a los adultos.

Se debe observar de cerca a todos los pacientes pediátricos tratados con antidepresivos para cualquier indicación, en cuanto al empeoramiento clínico, la tendencia suicida y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los meses iniciales de un tratamiento con un fármaco, o en los momentos de cambios de dosis, ya sean aumentos o disminuciones. Tal observación generalmente debe incluir por lo menos un contacto semanal en persona con los pacientes o sus familiares o cuidadores durante las primeras 4 semanas de tratamiento, luego consultas quincenales por las siguientes 4 semanas, luego a las 12 semanas, y después de las 12 semanas según se indique clínicamente. Puede ser apropiado un contacto adicional

IF-2019-0468105-DGA#ANMAT
FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

por teléfono entre las consultas en persona. Los adultos con MDD o depresión comórbida en el entorno de otra enfermedad psiquiátrica que están siendo tratados con antidepresivos deben ser observados de forma similar en cuanto al empeoramiento clínico y la tendencia suicida, especialmente durante los meses iniciales de un tratamiento con un fármaco, o en los momentos de cambios de dosis, ya sean aumentos o disminuciones.

Los siguientes síntomas, ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía, han sido informados en pacientes adultos y psiquiátricos tratados con antidepresivos por trastorno depresivo grave como también por otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas. Aunque no se ha establecido una vinculación causal entre la aparición de tales síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la preocupación de que tales síntomas puedan ser precursores de la aparición de la tendencia suicida. Se debe considerar el cambio del régimen terapéutico, incluyendo posiblemente la discontinuación del medicamento, en los pacientes cuya depresión es persistentemente peor, o que están experimentando la aparición de una tendencia suicida o síntomas que podrían ser precursores de un empeoramiento de la depresión o de tendencia suicida, particularmente si estos síntomas son severos, abruptos en su aparición, o no eran parte de los síntomas presentados por el paciente.

Si se ha tomado la decisión de discontinuar el tratamiento, se debe ir disminuyendo el medicamento, tan rápido como sea posible, pero sabiendo que la discontinuación abrupta puede estar asociada a determinados síntomas. **Las familias y los cuidadores de los pacientes pediátricos que son tratados con antidepresivos por trastorno depresivo grave u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, deben ser alertados acerca de la necesidad de controlar a los pacientes respecto a la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en la conducta, y de los otros síntomas descritos anteriormente, así como la aparición de tendencia suicida, y de informar tales síntomas inmediatamente a los profesionales de la salud. El control debe incluir una observación diaria por parte de los familiares y cuidadores.**

Las prescripciones deben ser realizadas por la menor cantidad de comprimidos compatible con un buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis. También se debe informar de forma similar a los familiares y cuidadores de los adultos tratados por depresión.

Se debe advertir que KENANTIS no está aprobado para el uso en el tratamiento de indicaciones en la población pediátrica.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) es un complejo sintomático fatal asociado con la administración de drogas psicóticas. Las manifestaciones clínicas de SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso irregular o de la presión sanguínea, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir elevada CPK, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. La evaluación clínica de pacientes con este síndrome es complicada para llegar a un diagnóstico. Es importante excluir casos en los que la presentación clínica incluye tanto enfermedad médica seria (es decir, neumonía, infección sistémica, etc.) y signos y síntomas extrapiramidales no tratados o inadecuadamente tratados (SEP). Otras consideraciones importantes en los diferentes diagnósticos incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre por drogas y patología primaria del sistema nervioso central (SNC).

El cuidado del SNM de incluir: 1) Discontinuación inmediata de drogas antipsicóticas y otras drogas no esenciales para la terapia concurrente; 2) Tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico; 3) Tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante para el

que se disponga de tratamiento específico. No existe un protocolo establecido para el tratamiento del SNM.

Discinesia tardía

Síndrome constituido por movimientos individuales involuntarios y disquinéticos potencialmente irreversibles. Si bien el cuadro se presenta preferentemente en ancianos y especialmente en mujeres, no hay signos que posibiliten detectar cuáles son los pacientes que desarrollaran el síndrome.

Se cree que el riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de hacerse irreversible aumenta con la duración del tratamiento y la dosis total acumulada de drogas antipsicóticas administradas al paciente. Sin embargo, el síndrome también puede aparecer, si bien con mucho menos frecuencia, después de breves períodos de tratamiento con dosis bajas.

No hay un tratamiento conocido para el síndrome, si bien el mismo puede remitir, en forma parcial o completa, si se discontinúa el tratamiento antipsicótico. Al suprimir el tratamiento pueden surgir síntomas de la enfermedad subyacente. El efecto que la supresión sintomática posee sobre el curso a largo plazo del síndrome es desconocido.

Quetiapina debe ser recetada en la forma que presente la mayor probabilidad de reducir al mínimo la ocurrencia de discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico debe ser reservado por lo general para pacientes que parecen afectados de una enfermedad crónica que (1) se sabe responde a drogas antipsicóticas y (2) para los cuales no existen tratamientos alternativos, igualmente efectivos, pero potencialmente menos lesivos. En pacientes que requieren tratamiento crónico, se debe buscar la dosis más pequeña y la menor duración de tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de un tratamiento continuo debe ser nuevamente determinado periódicamente.

Cambios Metabólicos

Hiper glucemia y diabetes mellitus

La hiper glucemia, en algunos casos extrema y asociada a cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, se ha informado en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo KENANTIS. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y anomalías en la glucosa se complica por la posibilidad de un mayor riesgo de fondo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población general. Dados estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con hiper glucemia no se comprende por completo. Sin embargo, los estudios epidemiológicos indican un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con hiper glucemia emergentes del tratamiento en pacientes tratados con los antipsicóticos atípicos. No están disponibles las estimaciones precisas del riesgo por eventos adversos relacionados con hiper glucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que están comenzando con antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados de forma regular en cuanto al empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus (por ej., obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que están empezando el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a un análisis de glucosa en sangre en ayunas al comienzo del tratamiento y de forma periódica durante el mismo. Todo paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser monitoreado en cuanto a síntomas de hiper glucemia incluyendo polidipsia, polluria, polifagia y debilidad. Los pacientes que manifiestan síntomas de hiper glucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizarse análisis de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiper glucemia se ha resuelto al discontinuar el antipsicótico atípico; no obstante, algunos pacientes necesitaron continuar con un tratamiento antidiabético a pesar de la discontinuación del fármaco bajo sospecha.

Dislipidemia

En los estudios clínicos se observaron aumentos en el colesterol medio y en los triglicéridos en los pacientes tratados con quetiapina de acción prolongada en relación a los pacientes tratados con placebo. Se recomienda el monitoreo clínico, incluyendo evaluaciones de los lípidos al inicio y periódicamente como parte del seguimiento en pacientes tratados con quetiapina.

Ganancia de peso

Se han observado incrementos de peso en estudios clínicos con quetiapina.

El peso de los pacientes en tratamiento con quetiapina debe ser controlado regularmente. En el caso de los pacientes pediátricos el aumento de peso debe ser evaluado en comparación con el esperado para un crecimiento normal.

PRECAUCIONES

Hipotensión ortostática

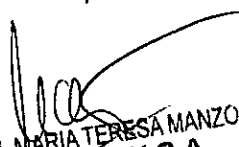
Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con vértigo, taquicardia y en algunos pacientes síncope, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis y debido probablemente a sus propiedades antagonistas α_1 – adrenérgicas. El riesgo de hipotensión ortostática y síncope puede ser minimizado mediante limitación de la dosis inicial a 25 mg 2 veces por día. Si se produce hipotensión durante la titulación de la dosis “objetivo”, lo adecuado será un retorno a la dosis previa. Quetiapina debe ser indicada con cautela en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (historia de infarto miocárdico o enfermedad cardíaca isquémica o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que predispondrían a los pacientes a hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicaciones antihipertensivas).

Cataratas: Se observó el desarrollo de cataratas en asociación con el tratamiento con quetiapina en estudios crónicos realizados en perros. Si bien se han observado cambios del cristalino en pacientes con tratamiento a largo plazo con quetiapina, no se ha establecido una relación causal con el uso de la misma. No obstante, no puede excluirse por ahora la posibilidad de alteraciones. Por ello el examen del cristalino por métodos adecuados para el diagnóstico de formación de cataratas, tales como el examen con lámpara de hendidura u otros métodos sensibles apropiados, es recomendado al iniciarse el tratamiento o al poco tiempo después y con intervalos de 6 meses durante el tratamiento crónico.

Convulsiones: Durante los ensayos clínicos ocurrieron convulsiones en algunos de los pacientes tratados con quetiapina. Como con otros antipsicóticos, quetiapina debe ser empleada con cautela en pacientes con historias de convulsiones o con condiciones que potencialmente aminoran el umbral de convulsión, ejemplo enfermedad de Alzheimer. Las condiciones que reducen el umbral de convulsión pueden prevalecer más en la población de 65 años o mayores.

Hipotiroidismo: Los ensayos clínicos con quetiapina demostraron una reducción relacionada con la dosis de tiroxina total y libre (T4) de aproximadamente el 20%; esta alteración se hacía aparente muy al inicio del tratamiento y se mantenía sin adaptación en progresión durante las terapias crónicas. Por lo general, estos cambios no tienen significado clínico y TSH estaba inalterada en la mayoría de los pacientes, aunque en el 0,4% (10/2386) de los pacientes con quetiapina experimentaron aumento de TSH.

Aumento de colesterol y triglicéridos: En ensayos clínicos controlados con placebo, los pacientes tratados con quetiapina presentaron aumentos del colesterol y triglicéridos del 11% y 17%, con respecto a la línea basal, comparados con leves disminuciones en los pacientes con placebo. Estos cambios sólo estaban débilmente relacionados con los aumentos ponderales observados en los pacientes tratados con quetiapina.


FARM MARIA TERESA MANZOLIDO
IF-2019-0468365
APOTEX S.A.
DIRECTORA LEGAL
APODERADA LEGAL

Hiperprolactinemia: Si bien no se ha demostrado una elevación de los niveles de prolactina en ensayos clínicos con quetiapina, se han observado aumentos de los niveles de prolactina en estudios en ratas realizados con este compuesto, y los mismos estaban asociados con un aumento de neoplasias en las glándulas mamarias. Si bien se han informado trastornos tales como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia con compuestos que aumentan la prolactina, el significado clínico del aumento de la prolactina en suero es desconocido en la mayoría de los pacientes.

Aumento de transaminasa: Se ha demostrado elevaciones asintomáticas, transitorias y reversibles de transaminasas en suero (primariamente ALT). Estos aumentos de enzimas hepáticas ocurrieron, habitualmente, en el plazo de las primeras tres semanas del tratamiento con la droga y rápidamente volvieron a los niveles de pre-estudio con la continuación del tratamiento con quetiapina.

Alteraciones de la esfera cognitiva y motora: Comúnmente se informó sobre la producción de somnolencia que es un efecto adverso en pacientes tratados con quetiapina, especialmente durante el período de 3,5 días de titulación de la dosis inicial. Dado que quetiapina tiene potencial para afectar el juicio, ideación o habilidades motoras, los pacientes deben ser advertidos sobre la realización de actividades que requieran alerta mental, tal como manejar vehículos u operar maquinarias hasta que estén razonablemente seguros que la terapia con quetiapina no les afecta en sentido adverso.

Caídas: Los fármacos antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina, pueden causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial, que puede conducir a caídas y, en consecuencia, a fracturas u otras lesiones. Para los pacientes con enfermedades, afecciones o medicamentos que podrían exacerbar estos efectos, se deben realizar evaluaciones del riesgo de caídas al iniciar el tratamiento antipsicótico y de forma recurrente para los pacientes que requieran tratamiento a largo plazo.

Aumento de la presión arterial (niños y adolescentes): En estudios clínicos con quetiapina en niños y adolescentes (10-17 años de edad) controlados con placebo se observó una mayor incidencia de aumentos de la presión arterial sistólica (> 10 mmHg y >20 mmHg) Por este motivo, debe medirse la presión arterial en niños y adolescentes al comienzo y periódicamente durante el tratamiento.

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, incluyendo quetiapina. También se ha reportado agranulocitosis (inclusive casos fatales). Los posibles factores de riesgo para leucopenia/neutropenia incluyen: bajo recuento de glóbulos blancos preexistentes y antecedentes de leucopenia/ neutropenia inducidas por fármacos. Los pacientes con dichos factores de riesgo deben ser controlados frecuentemente con hemogramas completos durante los primeros meses de tratamiento y deben discontinuar el uso de quetiapina ante el primer signo de una disminución en el recuento de glóbulos blancos, en ausencia de otros factores causantes. Los pacientes con neutropenia deben ser monitoreados cuidadosamente para determinar si tienen fiebre u otros síntomas o signos de infección y ser tratados inmediatamente si ocurren dichos síntomas o signos. A los pacientes con neutropenia severa (recuento de neutrófilos absoluto).

Prolongación del QT: En estudios clínicos, quetiapina no se asoció con un aumento persistente en los intervalos QT. Sin embargo, el efecto sobre el QT no fue evaluado sistemáticamente. En la experiencia posterior a la comercialización, hubo casos de prolongación del intervalo QT en pacientes que tomaron sobredosis de quetiapina, en pacientes con enfermedad concomitante y en pacientes que tomaban medicamentos que causan desequilibrio electrolítico o aumento del

IF-2019-04683651-
FARM. MARIA TERESA MANZOLIBO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

intervalo QT. Se debe evitar el uso de quetiapina en combinación con otros fármacos que se sabe que prolongan el QTc, incluyendo antiarrítmicos de Clase 1A (por ejemplo, quinidina, procainamida) o antiarrítmicos Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol), antipsicóticos (por ejemplo, ziprasidona, clorpromazina, tioridazina), antibióticos (por ejemplo, gatifloxacina, moxifloxacina), o cualquier otra clase de medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc (por ejemplo, pentamidina, acetato de levometadilo, metadona). El uso de quetiapina también debe evitarse en circunstancias que pueden aumentar el riesgo de aparición de torsade de pointes y/o muerte súbita incluyendo (1) un historial de arritmias cardíacas como bradicardia; (2) hipopotasemia o hipomagnesemia; (3) uso concomitante de otros fármacos que prolongan el intervalo QTc; y (4) presencia de prolongación congénita del intervalo QT. También se debe tener precaución cuando se prescribe quetiapina en pacientes con riesgo aumentado de prolongación del intervalo QT (por ejemplo, enfermedad cardiovascular, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, ancianos, insuficiencia cardíaca congestiva e hipertrofia cardíaca).

Priapismo: Se ha informado sobre un caso de priapismo en un paciente medicado con quetiapina previo a su introducción al mercado. Debido a que las drogas bloqueantes alfa adrenérgicas pueden producir priapismo es posible que por este efecto la quetiapina pueda producirlo.

Regulación de la temperatura corporal: No está determinado que quetiapina puede impedir la capacidad de reducir la temperatura corporal. Se aconseja ser cauteloso cuando se receta quetiapina en pacientes que experimentan condiciones que pueden contribuir a un aumento de la temperatura corporal central, es decir, mediante ejercitación persistente, exposición a calor extremo, recepción de medicación concomitante con actividad anticolinérgica, o estando sometido a deshidratación.

Disfagia: Dismotilidad esofágica y aspiración han sido asociados con el uso de drogas antipsicóticas. Quetiapina y otras drogas antipsicóticas deben ser usadas cuidadosamente en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Suicidio: La posibilidad de un intento suicida es inherente a estos trastornos psiquiátricos y la estrecha supervisión de los pacientes con alto riesgo ha de acompañar la terapia con la droga. La prescripción de quetiapina debe ser hecha con la menor cantidad posible de comprimidos necesarios para el buen manejo del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis. Debido al riesgo de hipotensión ortostática con quetiapina, se debe ser cauteloso en pacientes cardíacos (ver Hipotensión ortostática).

Síndrome de discontinuación: Se han descrito síntomas de abstinencia aguda, como insomnio, náuseas y vómitos después de la interrupción abrupta de fármacos antipsicóticos atípicos, incluida quetiapina.

Dichos síntomas generalmente resuelven después de una semana de la interrupción. Se recomienda una reducción gradual de la dosis.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

Carcinogénesis: En estudios realizados en ratas (dosis de 0, 20, 75, 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 en 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 resultante de un aumento de la depuración hepática de tiroxina.

Mutagénesis: los estudios sobre toxicidad genética demuestran que no es un medicamento mutagénico ni clastogénico.

Trastornos de la fertilidad: La quetiapina disminuye el apareamiento y la fertilidad en ratas macho Sprague Dawley en dosis orales de 50 y 150 mg/kg o de 0,6 y 1,8 veces la dosis humana máxima en base a 2 mg/m². Los efectos relacionados con la droga incluyen un incremento en los intervalos para aparearse y en el número de apareamientos necesarios para un embarazo exitoso. Se observaron dichos efectos a 150 mg/kg aún luego de un período de dos semanas sin tratamiento. La dosis sin efecto para un apareamiento y fertilidad sin consecuencias en ratas macho fue de 25 mg/kg, o 0,3 veces la dosis máxima humana en una base mg/m². La quetiapina afectó en forma negativa el apareamiento y la fertilidad en ratas hembras Sprague Dawley a una dosis oral de 50 mg/kg, o a 0,6 veces la dosis máxima humana sobre una base mg/m². Los efectos relacionados con las drogas incluyeron disminuciones en el apareamiento y en los resultados de apareamiento que provocaban el embarazo, y en el incremento de los intervalos para aparearse. Se observó un incremento en los ciclos de estró irregulares a dosis de 10 y 50 mg/kg o a 0,1 y 0,6 veces la dosis humana, máxima según mg/m². La dosis sin efecto en ratas hembra fue de 1 mg/kg o 0,01 veces la dosis humana máxima en base a mg/m².

Embarazo: Las pacientes deben avisar a su médico si se encuentran embarazadas o intentan embarazarse durante el tratamiento.

Categoría de embarazo C: El potencial teratogénico de la quetiapina ha sido estudiado en ratas Wistar y en Conejos Dutch Belted durante el período de organogénesis. No se detectó evidencia teratogénica en ratas a dosis de 25 a 200 mg/kg o a 0,3 a 2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m² o en conejos en 25 a 100 mg/kg o a 0,6 a 2,4 veces la dosis humana máxima en la proporción mg/m². No se presentaron, sin embargo, evidencias de una toxicidad embrio/fetal. Se detectaron demoras en la osificación ósea en los fetos de las ratas a dosis de 50 y 200 mg/kg (0,6 y 2,4 veces la dosis humana máxima en la proporción mg/m²) y en conejos a 50 y 100 mg/kg (1,2 y 2,4 veces la dosis humana máxima en la proporción mg/m² para ambas especies). La evidencia de toxicidad materna (por ejemplo una disminución en el peso corporal y/o el deceso) fue observado a altas dosis en un estudio en ratas y en todas las dosis en los estudios en conejos. En un estudio reproductivo peri postnatal en ratas, no se observaron efectos relacionados con las drogas a dosis de 1, 10 y 20 mg/kg o 0,01, 0,12 y 0,24 veces la dosis máxima humana en la proporción mg/m². Sin embargo, en un estudio preliminar pre-post natal, se encontraron incrementos en las muertes fetales o de recién nacidos y disminuciones en el peso medio de las crías a 150 mg/kg, o 2,3 veces la dosis máxima humana en la proporción mg/m². No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debe administrarse quetiapina a mujeres embarazadas únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

Trabajo de parto y parto: Se desconoce cuál es el efecto de quetiapina sobre el trabajo de parto y el parto en humanos.

Madres lactantes: Quetiapina fue excretado en la leche de los animales tratados durante la lactancia. No se sabe si quetiapina se excreta en la leche humana. Se recomienda que las mujeres que se encuentren siendo administradas con quetiapina no den de mamar.

Uso pediátrico: La seguridad y efectividad de quetiapina en pacientes pediátricos no ha sido aún establecida.

Geriátrica: En general, no existe indicación alguna de cualquier tipo de tolerancia diferente a Quetiapina en las personas de edad comparadas con los adultos jóvenes. Sin embargo, la presencia de factores que puedan disminuir el clearance farmacocinético, o que puedan incrementar la respuesta farmacocinética de Quetiapina, o que provoquen tolerancias pobres y ortostasis, podrá ser objeto de consideración de una disminución de la dosis inicial, una

titulación más lenta y un monitoreo cuidadoso durante el período de dosis inicial en las personas mayores.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El riesgo de usar quetiapina en combinación con otras drogas no ha sido ampliamente evaluado en estudios clínicos. Dados los efectos primarios de quetiapina sobre el SNC, se debe ser cauteloso cuando el fármaco es tomado en combinación con otras drogas de acción central. Quetiapina puede potenciar los efectos del alcohol en sujetos con trastornos psicóticos seleccionados, y las bebidas alcohólicas deben ser evitadas mientras está medicado con quetiapina. Debido a su potencial para inducir hipotensión, quetiapina puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

Quetiapina puede antagonizar los efectos de agonistas de levodopa y dopamina.

Fenitoína: La co-administración de quetiapina (250 mg, 3 veces por día) y fenitoína (100 mg, 3 veces por día) aumenta la eliminación media de quetiapina en cinco veces. Se puede requerir que las dosis aumentadas de quetiapina mantengan el control de los síntomas psicóticos en pacientes que recibían quetiapina y fenitoína, u otros inductores de enzima hepática (es decir, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, glucocorticoides). Se debe ser cauteloso si la fenitoína es discontinuada y reemplazada con un no inductor (a saber, valproato).

Tioridacina: Esta droga (200 mg, 2 veces por día) aumentó la eliminación de quetiapina (300 mg, 3 veces por día) en un 65%.

Cimetidina: La administración de múltiples dosis diarias de cimetidina (400 mg, 3 veces por día, durante 4 días) resultó en una disminución del 20% de la excreción media de quetiapina (150 mg, 3 veces por día). El ajuste de una dosis de quetiapina no es necesario cuando es administrado con cimetidina.

Inhibidores de P450 3A: Si bien no se dispone información basada en estudios clínicos, se indica precaución cuando quetiapina es administrado con un potente inhibidor enzimático de citocromo P450 3A (a saber ketoconazol, itraconazol, fluconazol y eritromicina).

Fluoxetina, imipramina, haloperidol, risperidona: La co-administración de fluoxetina (60 mg, 1 vez por día), imipramina (75 mg, 2 veces por día), haloperidol (7,5 mg, 2 veces por día) o risperidona (3 mg, 2 veces por día) con quetiapina (300 mg, 2 veces por día) no alteró la farmacocinética de estado constante de la quetiapina.

Divalproato: La co-administración de quetiapina (150 mg, 2 veces por día) con divalproato (500 mg, 2 veces por día) aumenta la concentración media máxima plasmática de quetiapina en estado constante en un 17% sin afectar la extensión de la absorción oral media.

EFFECTO DE LA QUETIAPINA SOBRE OTRAS DROGAS

Lorazepam: La excreción media de lorazepam (2 mg, dosis única) fue reducida en un 20% en presencia de quetiapina administrada como dosis de 250 mg, 3 veces por día.

Divalproex: La concentración máxima media y el alcance de absorción del ácido valproico total y libre en régimen permanente se redujeron en 10% a 12% al administrar divalproex (500 mg, dos veces al día) con quetiapina (150 mg, dos veces al día). El clearance medio del ácido valproico total (administrado como divalproex 500 mg dos veces por día) se incrementó en un 11% en presencia de quetiapina (150 mg dos veces por día). Los cambios no fueron significativos.

Litio: La administración concomitante de quetiapina (250 mg, 3 veces por día) con litio no ejerció ningún efecto sobre ninguno de los parámetros farmacocinéticos en estado constante del litio.


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
IF-2019-04683651

Antipirina: Administración de dosis diarias múltiples de hasta 750 mg/día en sujetos con afecciones psicóticas no ha demostrado efectos clínicos importantes sobre el clearance de antipirina o la recuperación de metabolitos de la antipirina.

Estos resultados indican que quetiapina no induce las enzimas hepáticas responsables del citocromo P450 que median el metabolismo de la antipirina.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Trastorno Bipolar

Depresión: Kenantis/Quetiapina debe ser administrada una vez al día, por la noche, antes de acostarse hasta alcanzar los 300 mg/día al cuarto día de iniciado el tratamiento. Para alcanzar la dosis total, se recomienda ir aumentando la dosis según el siguiente esquema:

| Día | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 |
|------------|-------|--------|--------|--------|
| Quetiapina | 50 mg | 100 mg | 200 mg | 300 mg |

En los ensayos clínicos que sustentan su efectividad, el esquema de dosificación fue de 50 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg/día los días 1 a 4 respectivamente. La eficacia fue probada con dosis de 300 y 600 mg, sin observarse ningún beneficio adicional con las dosis de 600 mg.

Manía: Tanto como monoterapia o como terapia adjunta (con litio o divalproex) la quetiapina debe ser inicialmente administrada 2 veces al día con una dosis total de 100 mg en el primer día del tratamiento. Posteriormente se deben realizar aumentos de a 100 mg/día hasta alcanzar una dosis total de 400 mg/día (dividido en dos tomas diarias) al cuarto día de tratamiento. De ser necesario se puede ajustar la dosis hasta alcanzar un máximo de 800 mg/día al sexto día, con incrementos no mayores a 200 mg/día.

Los datos que surgen de estudios clínicos indican que la mayoría de los pacientes responden bien al tratamiento con dosis que van de los 400 a 800 mg/día. No se han realizado trabajos con dosis mayores a los 800 mg/día.

Esquizofrenia: Kenantis/Quetiapina debe ser administrada, por lo general, con una dosis inicial de 25 mg con incrementos de 25-50 mg de 2 a 3 veces por día, de acuerdo a la tolerancia, hasta una dosis que oscila entre 300 a 400 mg diarios al cuarto día, en administración de 2 a 3 veces por día. Si estuviera indicado, ulteriores ajustes de dosis, pueden realizarse por lo general con intervalos no menores a 2 días, dado que el estado constante de Quetiapina no sería logrado hasta aproximadamente 1-2 días en el paciente típico. Si los ajustes de dosis son necesarios se recomiendan aumentos o disminuciones de las dosis de 25-50 mg 2 veces por día.

La mayor parte de la información sobre eficacia de Quetiapina fue obtenida empleando el régimen de 3 veces al día, pero en un ensayo controlado 225 mg 2 veces por día también fueron efectivos. Se demostró la eficacia antipsicótica con una variación de dosis de 150 a 750 mg/día. En un estudio de respuesta a dosis, las dosis superiores a 300 mg/día no demostraron que eran más eficaces que la dosis de 300 mg/día. En otros estudios, sin embargo, las dosis entre 400-500 mg/día parecieron ser necesarias. La seguridad de las dosis superiores a 800 mg/día no ha sido evaluada en estudios clínicos.

Poblaciones especiales: En los ancianos, en pacientes con insuficiencia hepática y en pacientes debilitados o que presentan una predisposición a reacciones hipotensivas, se debe considerar una menor velocidad de titulación de dosis y una menor dosis "objetivo". Cuando está indicado, el incremento de la dosificación, debe ser realizado con cautela en estos pacientes. La

IF-2019-0468963

MARIA TERESA MANZOLDO
APRENSA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

eliminación de quetiapina está aumentada en presencia de fenitoína. Dosis de mantenimiento más altas de quetiapina pueden ser necesarias cuando es coadministrada con fenitoína y otros inductores de enzimas, tal como carbamazepina y fenobarbital.

Tratamiento de mantenimiento: Si bien no hay evidencia disponible para considerar el lapso en que el paciente tratado con quetiapina debe continuar con la misma, la efectividad del tratamiento de mantenimiento está bien establecida para muchas otras drogas antipsicóticas. Por lo que se recomienda que los pacientes que responden sean mantenidos con quetiapina, pero con la menor dosis necesaria para mantener la remisión. Los pacientes deben ser sometidos a controles periódicos para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento.

Reiniciación del tratamiento en pacientes previamente discontinuados: Si bien no hay información sobre la reiniciación del tratamiento, se recomienda que en el caso de reiniciar el mismo en pacientes con un intervalo de menos de una semana sin recibir quetiapina, no es necesaria la titulación y se puede reiniciar el tratamiento con la dosis de mantenimiento. Cuando se reinicia la terapia de pacientes que han discontinuado quetiapina durante más de una semana, se debe observar la titulación inicial.

ABUSO Y DROGADEPENDENCIA

Quetiapina no ha sido estudiada sistemáticamente en animales o humanos sobre su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Mientras que los estudios clínicos no han demostrado comportamiento de búsqueda de droga estos estudios no son sistemáticos y no es posible sobre una limitada experiencia evaluar las acciones de drogas activas sobre el SNC. En consecuencia, cada paciente debe ser evaluado cuidadosamente sobre una historia de abuso de drogas y cada paciente dese ser observado ante signos de abuso o empleo erróneo de quetiapina, aumento de dosis, desarrollo de tolerancia o búsqueda de drogas.

CAMBIOS DE OTROS ANTIPSICÓTICOS

No hay información recogida para enfocar específicamente el cambio de otros antipsicóticos por quetiapina.

REACCIONES ADVERSAS

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

Las incidencias de las RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina, se tabulan a continuación (Tabla 1) según el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS Grupo de Trabajo III; 1995).

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente:

Muy frecuentes (1/10)

Frecuentes (1/100, <1/10)

Poco frecuentes (1/1.000, <1/100)

Raras (1/10.000, <1/1.000)

Muy raras (<1/10.000)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

IF-2019-04683654-APN


FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
APODEXIA S.A.T
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

Tabla 1


| Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida |
|--|---|--|-----------------------------------|---|------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | | | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Leucopenia ^{1,28} , disminución del recuento de neutrófilos, aumento de eosinófilos ²⁷ | Neutropenia ¹ Trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas ¹³ | Agranulocitosis ²⁶ | | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | | |
| | | Hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas en la piel) | | Reacción anafiláctica ⁵ | |
| Trastornos endocrinos | | | | | |
| | Hiperprolactinemia ¹⁵ , disminución de T ₄ total ²⁴ , disminución de T ₄ libre ²⁴ , disminución de T ₃ total ²⁴ , aumento de TSH ²⁴ | Disminución de T ₃ libre ²⁴ , hipotiroidismo ²¹ | | Secreción inapropiada de la hormona antidiurética | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | | | |
| Elevación de los niveles de triglicéridos séricos ^{10,30} Elevación del colesterol total (predominantemente colesterol LDL) ^{11,30} Disminución de colesterol HDL ^{17,30} , aumento de peso ^{8,30} | Aumento del apetito, aumento de glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos ^{6,30} | Hiponatremia ¹⁹ , diabetes Mellitus ^{1,5} Exacerbación de la diabetes pre-existente | Síndrome metabólico ²⁹ | | |


 FARM. MARIA TERESA MANZOLDO
 IF-2019-04683651-APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

| | | | | | |
|--|---|---|--|--|---------------------|
| Trastornos psiquiátricos | | | | | |
| | Sueños anormales y pesadillas, ideación suicida y comportamiento suicida ²⁰ | | Sonambulismo y reacciones relacionadas tales como hablar dormido y desorden alimenticio relacionado con el sueño | | |
| Trastornos del sistema nervioso | | | | | |
| Mareo ^{4,16} , somnolencia ^{2,16} , cefalea, síntomas extrapiramidales ^{1,21} | Disartria | Convulsiones ¹ , síndrome de piernas inquietas, discinesia tardía ^{1,5} , síncope ^{4,16} | | | |
| Trastornos cardíacos | | | | | |
| | Taquicardia ⁴ , palpitaciones ²³ | Prolongación del QT ^{1,12,18} Bradicardia ³² | | | |
| Trastornos oculares | | | | | |
| | Visión borrosa | | | | |
| Trastornos vasculares | | | | | |
| | Hipotensión ortostática ^{4,16} | | Tromboembolismo venoso ¹ | | Ictus ³³ |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | | |
| | Disnea ²³ | Rinitis | | | |
| Trastornos gastrointestinales | | | | | |
| Sequedad de boca | Estreñimiento, dispepsia, vómitos ²⁵ | Disfagia ⁷ | Pancreatitis ¹ , Obstrucción intestinal/íleo | | |
| Trastornos hepato biliares | | | | | |
| | Elevación de la alanina aminotransferasa sérica (ALT) ³ , elevación de los niveles de gamma- | Elevación de la aspartato aminotransferasa sérica (AST) ³ | Ictericia ⁵ , hepatitis | | |

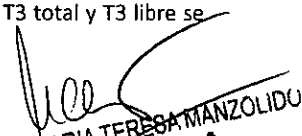

 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
 APODEX S.A.
 DIRECTORA TECNICA
 APODERADA LEGAL

| | | | | | |
|--|---|--------------------|---|--|---|
| | GT ³ | | | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | | | |
| | | | | Angioedema ⁵ , síndrome de Stevens- Johnson ⁵ | Necrosis Epidérmica Tóxica, Eritema Multiforme, Erupción medicamen- tosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | | | |
| | | | | Rabdomiolisis | |
| Trastornos renales y urinarios | | | | | |
| | | Retención urinaria | | | |
| Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales | | | | | |
| | | | | | Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos ³¹ |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | | | | |
| | | Disfunción sexual | Priapismo, galactorrea, hinchazón de las mamas, trastorno menstrual | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | | | |
| Síntomas de retirada (interrupción) 1,9 | Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, pirexia. | | Síndrome neuroléptico maligno ¹ , hipotermia | | |
| Exploraciones complementarias | | | | | |


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
 IF-2019-0468365-APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

| | | | | | |
|--|--|--|---|--|--|
| | | | Elevación de creatinafosfoquinasa en sangre ¹⁴ | | |
|--|--|--|---|--|--|

1. Ver sección Advertencias y Precauciones
2. Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de quetiapina.
3. En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde valores normales a >3 x ULN en cualquier momento) en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con quetiapina.
4. Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa1 adrenérgica, quetiapina puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de dosis.
5. El cálculo de la frecuencia de estas RAMs se ha realizado solamente a partir de los datos de post-comercialización.
6. Glucosa en sangre en ayunas 126 mg/dL (7,0 mmol/L) o glucosa en sangre sin estar en ayunas 200 mg/dL (11,1 mmol/L) en al menos una ocasión.
7. Se observó un aumento de la tasa de disfagia con quetiapina en relación a placebo solamente en los ensayos clínicos en depresión bipolar.
8. Basado en un aumento >7% del peso corporal desde el valor inicial. Se produce predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.
9. Se han observado, más frecuentemente en ensayos clínicos en fase aguda, controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron los síntomas de interrupción, los siguientes síntomas de retirada: insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo, e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente después de una semana de interrupción.
10. Triglicéridos ≥200 mg/dL (≥2,258 mmol/L) (pacientes ≥18 años de edad) o ≥150 mg/dL (≥1,694 mmol/L) (pacientes <18 años de edad) en al menos una ocasión.
11. Colesterol ≥240 mg/dL (≥6,2064 mmol/L) (pacientes ≥18 años de edad) o ≥200 mg/dL (≥5,172 mmol/L) (pacientes <18 años de edad) en al menos una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol LDL de ≥30 mg/dL (≥ 0,769 mmol/L). El cambio medio en los pacientes que tuvieron este aumento fue de 41,7 mg/dL (≥1,07 mmol/L).
12. Ver el texto más abajo.
13. Plaquetas ≤ 100 x 10⁹/L en al menos una ocasión.
14. Basado en los acontecimientos adversos de los ensayos clínicos las notificaciones de aumento de creatina-fosfoquinasa en sangre no se asociaron con el síndrome neuroléptico maligno.
15. Niveles de prolactina (pacientes >18 años de edad): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) en varones; >30 µg/L (>1304,34 pmol/L) en mujeres en cualquier momento.
16. Podría dar lugar a caídas.
17. Colesterol HDL: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) en varones; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) en mujeres en cualquier momento.
18. Incidencia de pacientes que presentan un cambio del QTc de < 450 mseg a ≥ 450 mseg con un aumento de ≥ 30 mseg. En los ensayos con quetiapina, controlados con placebo, el cambio medio y la incidencia de pacientes que presentan un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.
19. Cambio de 132 mmol/L a 132 mmol/L en al menos una ocasión.
20. Se han notificado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con quetiapina o poco después de la interrupción del tratamiento.
21. Ver sección Farmacología.
22. Se produjo una disminución de hemoglobina a 13 g/dL (8,07 mmol/L) en varones, a 12 g/dL (7,45 mmol/L) en mujeres, al menos en una ocasión, en el 11% de los pacientes con quetiapina en todos los ensayos incluidos los períodos de extensión abiertos. Para estos pacientes, la disminución máxima media de hemoglobina en cualquier momento fue de -1,50 g/dL.
23. Estas notificaciones se produjeron a menudo en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.
24. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como <0,8 x LLN (pmol/L) y el cambio en TSH es >5 mUI/L en cualquier momento.
25. Basado en el aumento de la tasa de vómitos en los pacientes ancianos (≥65 años de edad).


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

IF-2019-04683651-

26. Basado en el cambio en los neutrófilos desde $\geq 1,5 \times 10^9/L$ en el momento basal hasta $< 0,5 \times 10^9/L$ en cualquier momento durante el tratamiento y basado en los pacientes con neutropenia grave ($< 0,5 \times 10^9/L$) e infección en todos los ensayos clínicos con quetiapina.
27. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los eosinófilos se definen como 1×10^9 células/L en cualquier momento.
28. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los glóbulos blancos se definen como 3×10^9 células/L en cualquier momento.
29. Basado en informes de acontecimientos adversos del síndrome metabólico de todos los ensayos clínicos con quetiapina
30. En algunos pacientes, se observó en estudios clínicos un empeoramiento de más de uno de los factores metabólicos de peso, glucosa en sangre y lípidos.
31. Ver Sección Trastorno de la Fertilidad, Embarazo y Madres Lactantes
32. Podría ocurrir al inicio del tratamiento o próximo a este y estar asociada a hipotensión y/o síncope. La frecuencia está basada en informes de reacciones adversas de bradicardias y eventos relacionados observados en todos los ensayos con quetiapina.
33. Basado en un estudio epidemiológico retrospectivo no aleatorizado

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

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés), incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), relacionada con el tratamiento con quetiapina.

Población pediátrica

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

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente:

Muy frecuentes ($>1/10$)

Frecuentes ($>1/100, <1/10$)

Poco frecuentes ($>1/1.000, <1/100$)

Raras ($>1/10.000, <1/1.000$)

Muy raras ($<1/10.000$).

Tabla 2

| Sistema de clasificación de órganos | Muy Frecuentes | Frecuentes |
|--|--|------------|
| Trastornos endocrinos | Elevaciones de prolactina ¹ | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Aumento del apetito | |
| Trastornos del sistema nervioso | Síntomas extrapiramidales ^{3,4} | Síncope |
| Trastornos vasculares | Aumentos de la tensión arterial ² | |

| | | |
|---|---------|----------------------------|
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Rinitis |
| Trastornos gastrointestinales | Vómitos | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Irritabilidad ³ |

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

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis con quetiapina en forma aguda se ha demostrado con dosis estimadas entre 1200 y 9600 mg y sin presentar dosis fatales. Los signos presentados son somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión. Un caso con sobredosis de 9600 mg se asoció con hipopotasemia y bloqueo cardíaco de primer grado.

Tratamiento de la sobredosis: En casos de sobredosis aguda, establecer y mantener una vía respiratoria y asegurar la adecuada oxigenación y ventilación. El lavado gástrico (después de la intubación, si el paciente no está consciente) y la administración de carbón activado con un laxante debe ser considerada. La posibilidad de amortiguación, convulsiones o reacción distónica de la cabeza y cuello después de sobredosis puede crear un riesgo de aspiración con emesis inducida. El control cardiovascular ha de comenzar de inmediato y ha de incluir el monitoreo electrocardiográfico continuo para descubrir posibles arritmias. Si se administra terapia antiarrítmica, disopiramida, procainamida y quinidina se posibilita el riesgo teórico de efectos sumatorios de prolongar el QT cuando es administrado a pacientes con sobredosis aguda de quetiapina. En forma similar es razonable esperar que las propiedades bloqueantes alfa-adrenérgicas del bretilio puedan ser sumatorias a las de la quetiapina, resultando en hipotensión importante. No hay antídoto específico para quetiapina. Por ello se deben instituir medidas apropiadas e instaurar un tratamiento sintomático.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4-962-6666/2247


Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4-654-6648 / 4-658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Modo de Conservación:

Conservar entre 15°C y 30°C.

PRESENTACIONES


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

IF-2019-04683651-APN-DGA#ANMAT

KENANTIS / QUETIAPINA 25 mg: Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos recubiertos. Envase conteniendo 100 comprimidos recubiertos para Uso Hospitalario Exclusivamente.

KENANTIS /QUETIAPINA 100 mg: Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos recubiertos. Envase conteniendo 100 comprimidos recubiertos para Uso Hospitalario Exclusivamente.

KENANTIS / QUETIAPINA 200 mg: Envases conteniendo 10 y 30 comprimidos recubiertos. Envase conteniendo 100 comprimidos recubiertos para Uso Hospitalario Exclusivamente.

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

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

Importado por: APOTEX S.A

Caaguazú 7235. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.


Directora Técnica: Maria Teresa Manzolido – Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. – 150 Signet Drive – Toronto – Ontario – Canadá

Venta bajo receta archivada

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 56829**

Fecha de la última revisión: /.... /....


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-56691161 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.18 09:56:57 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.18 09:56:58 -0300'

INFORMACION PARA EL PACIENTE**KENANTIS****QUETIAPINA 25mg, 100 mg y 200 mg****COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

INDUSTRIA CANADIENSE

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- ✓ Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- ✓ Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- ✓ Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas

Contenido del prospecto:

1. Para qué se utiliza KENANTIS.
2. Antes de usar este medicamento.
3. Uso apropiado de KENANTIS.
4. Efectos indeseables.
5. Precauciones a tomar durante el tiempo que se utiliza el medicamento.
6. Presentaciones.
7. Modo de conservación y almacenamiento.

1. Para qué se utiliza KENANTIS

- Esquizofrenia: Está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia.
- Trastorno bipolar: Está indicado para el tratamiento agudo de los episodios de manía asociados con el Trastorno Bipolar I, tanto como monoterapia, así como adjunto al litio o el valproico.
QUETIAPINA Está indicado como monoterapia para el tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar (I y II).
QUETIAPINA está indicado para el tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar I, como adjunto al litio o el valproico.

2. ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO**No use este medicamento KENANTIS / QUETIAPINA**

- si es alérgico a Quetiapina o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
 - Algunos medicamentos para el VIH
 - Medicamentos de tipo azol (para las infecciones producidas por hongos)
 - Eritromicina o claritromicina (para las infecciones)
 - Nefazodona (para la depresión).

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Quetiapina.

Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, informe a su médico:

IF-2019-04683651
 FARM. MARIA TERESA MANZOLINO
APOTEX S.A. ANMAT
 DIRECTORA TÉCNICA
 PODERADA LEGAL

- Si usted, o algún familiar, tiene o ha tenido algún problema de corazón, por ejemplo, problemas en el ritmo del corazón, debilitamiento del músculo del corazón o inflamación del corazón o si está tomando cualquier medicamento que pueda afectar al latido de su corazón.
- Si tiene la presión arterial baja.
- Si ha tenido un accidente cerebrovascular, especialmente si tiene una edad avanzada.
- Si tiene problemas de hígado.
- Si alguna vez ha presentado un ataque epiléptico (convulsión).
- Si padece diabetes o tiene riesgo de padecer diabetes. Si es así, su médico podría controlar sus niveles de azúcar en sangre mientras esté tomando Quetiapina.
- Si sabe que ha tenido en el pasado niveles bajos de glóbulos blancos (los cuales pueden o no haber sido causados por otros medicamentos).
- Si es una persona de edad avanzada con demencia (pérdida de las funciones en el cerebro). Si es así, no debe tomar Quetiapina porque el grupo de medicamentos al que pertenece la Quetiapina puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular, o en algunos casos el riesgo de fallecimiento, en estas personas.
- Si es una persona de edad avanzada con enfermedad de Parkinson/ parkinsonismo.
- Si usted o algún familiar tiene antecedentes de coágulos en la sangre, ya que medicamentos como éstos se han asociado con la formación de coágulos en la sangre.
- Si tiene o ha tenido una afección en la que su respiración se interrumpe por cortos periodos de tiempo durante el sueño nocturno normal (llamada "apnea del sueño") y está tomando medicamentos que disminuyen la actividad normal del cerebro ("depresores").
- Si tiene o ha tenido una afección en la que no puede vaciar completamente su vejiga (retención urinaria), tiene la próstata agrandada, una obstrucción en su intestino o presión elevada en el interior de su ojo. Estas afecciones pueden ser causadas en ocasiones por medicamentos (llamados "anti-colinérgicos") que afectan a la forma en la que funcionan las células nerviosas, para tratar ciertas condiciones médicas.
- Si tiene antecedentes de abuso de alcohol o de drogas.

Informe a su médico inmediatamente si después de tomar Quetiapina experimenta algo de lo que a continuación se menciona:

- Una combinación de fiebre, rigidez muscular intensa, sudoración o una disminución del nivel de consciencia (un trastorno denominado "síndrome neuroléptico maligno"). Puede ser necesario un tratamiento médico inmediato.
- Movimientos incontrolados, principalmente de su cara o lengua.
- Mareo o se siente muy somnoliento. Esto puede aumentar el riesgo de lesiones accidentales (caídas) en pacientes de edad avanzada.
- Ataques epilépticos (convulsiones).
- Una erección de larga duración y dolorosa (priapismo).

Estos trastornos pueden ser causados por este tipo de medicamento.

Informe a su médico tan pronto como sea posible si usted tiene:

IF-2019-046836
 FARMACIA TERESA MANZOLINI
 APOTEX S.A.
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL

- Fiebre, síntomas similares a la gripe, dolor de garganta, o cualquier otra infección, ya que podría ser consecuencia de un recuento muy bajo de células blancas sanguíneas y requerir una interrupción del tratamiento con Quetiapina y/o un tratamiento adicional.
- Estreñimiento junto con dolor abdominal persistente, o estreñimiento que no ha respondido a un tratamiento, ya que podría conducir a un bloqueo más grave del intestino.
- Pensamientos de suicidio y empeoramiento de su depresión
- Si está deprimido, algunas veces puede pensar en hacerse daño o suicidarse. Esto puede aumentar al principio de comenzar el tratamiento, ya que todos estos medicamentos tardan tiempo en hacer efecto, por lo general alrededor de dos semanas pero algunas veces más. Estos pensamientos pueden también aumentar si deja de tomar bruscamente su medicación. Puede ser más probable que piense así si es un adulto joven. La información obtenida en los ensayos clínicos ha demostrado un aumento del riesgo de pensamientos de suicidio y/o conducta suicida en adultos jóvenes menores de 25 años con depresión.
- Si en algún momento piensa en hacerse daño o suicidarse, contacte con su médico o vaya a un hospital inmediatamente. Puede servirle de ayuda decirle a un familiar o amigo cercano que está deprimido, y pedirle que lea este prospecto. Puede pedirles que le digan si ellos piensan que su depresión está empeorando, o si están preocupados por los cambios en su comportamiento.
- Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés). Erupción generalizada, temperatura corporal elevada, enzimas hepáticas elevadas, anomalías sanguíneas (eosinofilia), ganglios linfáticos agrandados y otros órganos implicados (erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, que también se conoce como DRESS).

Si desarrolla estos síntomas, deje de usar este medicamento y contacte con su médico o busque atención médica de inmediato.

Aumento de peso

Se ha observado aumento de peso en pacientes que toman Quetiapina. Usted y su médico deben controlar su peso regularmente.

Niños y adolescentes

La Quetiapina no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No debe tomar Quetiapina durante el embarazo, a menos que lo haya consultado a su médico. No debe utilizar Quetiapina si está en periodo de lactancia materna.

Los siguientes síntomas, que pueden representar un síndrome de abstinencia, pueden aparecer en niños recién nacidos de madres que han utilizado Quetiapina en el último trimestre (últimos tres meses de su embarazo): temblor, rigidez muscular y/o debilidad, somnolencia, agitación, problemas respiratorios, y dificultad en la alimentación. Si su recién nacido desarrolla alguno de estos síntomas puede ser necesario que contacte a su médico.

Conducción y uso de máquinas

Estos comprimidos pueden hacer que usted se sienta adormilado. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que usted sepa cómo le afectan los comprimidos.

Efecto sobre pruebas de detección de fármacos en la orina

Si le están haciendo una prueba de detección de fármacos en la orina, la toma de Quetiapina puede producir resultados positivos para metadona o ciertos medicamentos para la depresión denominados antidepresivos tricíclicos (ATCs) cuando se utilizan algunos métodos de análisis, aunque usted pueda no estar tomando metadona ni ATCs. Si esto ocurre, se puede realizar una prueba más específica.

3. USO APROPIADO DE KENANTIS

Puede tomar KENANTIS / QUETIAPINA con o sin ingerir alimentos.

Adultos**Dosis recomendada**

La dosis será ajustada de acuerdo con su respuesta clínica y su tolerabilidad.

Esquizofrenia

La dosis inicial usual es 25 mg, administrada dos veces al día. El rango de dosis recomendada es de 100 a 800 mg/día, administrada dos veces al día.

Depresión bipolar

La dosis inicial usual es 50 mg, administrada dos veces al día. El rango de dosis recomendada es de 100 a 800 mg/día, administrada dos veces al día.

Para que KENANTIS / QUETIAPINA lo ayude a sentirse mejor, es muy importante que tome este medicamento todos los días exactamente como lo indique su médico.

Deberá transcurrir cierto tiempo para que usted se sienta mejor y debería esperar que algunos síntomas mejoren lentamente durante las primeras semanas del tratamiento. No deje de tomar ni cambie la hora en la que toma KENANTIS / QUETIAPINA sin informar a su médico primero.

Al seguir estas recomendaciones usted y su médico juntos podrán asegurarse de que están logrando la dosis que resulta más adecuada para usted.

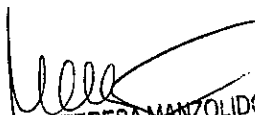
No aconseje la administración de KENANTIS / QUETIAPINA a nadie más. Su médico lo recetó únicamente para usted.

4. EFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Mareo (podría dar lugar a caídas), dolor de cabeza, sequedad de boca.
- Sensación de somnolencia (podría dar lugar a caídas), que puede desaparecer con el tiempo, a medida que lo siga tomando.
- Síntomas de interrupción (síntomas que se producen cuando usted deja de tomar el medicamento), que incluyen no ser capaz de dormir (insomnio), sentir náuseas, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad. Se aconseja una retirada gradual durante un período de al menos 1 a 2 semanas.
- Aumento de peso.


 FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
 APOTEX S.A.
 IF-2019-04683651-APOTEX S.A.
 DIRECTORA TECNICA
 APODERADA LEGAL

- Movimientos musculares anórmalos. Estos incluyen dificultad para iniciar los movimientos musculares, temblor, sensación de inquietud o rigidez muscular sin dolor.
- Cambios en la cantidad de ciertas grasas (triglicéridos y colesterol total).

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Latido cardíaco rápido.
- Sentir como si su corazón estuviera latiendo con fuerza, latiendo deprisa o tiene latidos a saltos.
- Estreñimiento, estómago revuelto (indigestión).
- Sensación de debilidad.
- Hinchazón de brazos o piernas.
- Presión arterial baja cuando se está de pie. Esto puede hacer que usted se sienta mareado o desmayado (podría dar lugar a caídas).
- Aumento de los niveles de azúcar en la sangre.
- Visión borrosa.
- Sueños anormales y pesadillas.
- Sentirse más hambriento.
- Sentirse irritado.
- Trastorno en el habla y en el lenguaje.
- Pensamientos de suicidio y empeoramiento de su depresión.
- Falta de aliento.
- Vómitos (principalmente en personas de edad avanzada).
- Fiebre.
- Cambios en la cantidad de hormonas tiroideas en sangre.
- Disminución del número de ciertos tipos de células en sangre.
- Aumentos de la cantidad de enzimas hepáticas medidas en sangre.
- Aumentos de la cantidad de hormona prolactina en sangre. Los aumentos en la hormona prolactina podrían en casos raros llevar a lo siguiente:
 - Tanto en hombres como en mujeres tener hinchazón de las mamas y producción inesperada de leche.
 - En las mujeres no tener el período menstrual o tener períodos irregulares.

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Ataques epilépticos o convulsiones.
- Reacciones alérgicas que pueden incluir ronchas abultadas (habones), hinchazón de la piel e hinchazón alrededor de la boca.
- Sensaciones desagradables en las piernas (también denominado síndrome de piernas inquietas).
- Dificultad al tragar.
- Movimientos incontrolados, principalmente de su cara o lengua.
- Disfunción sexual.
- Diabetes.
- Cambio en la actividad eléctrica del corazón visto en el ECG (prolongación del intervalo QT).
- Frecuencia cardíaca más lenta que la frecuencia normal que puede ocurrir al inicio del tratamiento y que puede estar asociada a presión sanguínea baja y desmayos.
- Dificultad para orinar.
- Desmayo (podría dar lugar a caídas).


 FARM MARIA TERESA MANZOLDO
 APOTEX S.A.
 IF-2019-04683651
 DIRECTOR GENERAL
 APODERADA LEGAL

- Nariz taponada.
- Disminución en la cantidad de glóbulos rojos en sangre.
- Disminución en la cantidad de sodio en sangre.
- Empeoramiento de la diabetes pre-existente.

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas


- Una combinación de temperatura alta (fiebre), sudoración, rigidez muscular, sentirse muy somnoliento o mareado (un trastorno denominado "síndrome neuroléptico maligno").
- Color amarillento en la piel y ojos (ictericia).
- Inflamación del hígado (hepatitis).
- Erección de larga duración y dolorosa (priapismo).
- Hinchazón de las mamas y producción inesperada de leche (galactorrea).
- Trastorno menstrual.
- Coágulos de sangre en las venas especialmente en las piernas (los síntomas incluyen hinchazón, dolor y enrojecimiento en la pierna), que pueden trasladarse por los vasos sanguíneos hasta los pulmones causando dolor torácico y dificultad para respirar. Si observa alguno de estos síntomas busque inmediatamente asistencia médica.
- Caminar, hablar, comer u otras actividades mientras usted está dormido.
- Disminución de la temperatura corporal (hipotermia).
- Inflamación del páncreas.
- Un estado (llamado "síndrome metabólico") en el que usted podría tener una combinación de 3 o más de los siguientes efectos: aumento de la grasa alrededor de su abdomen, descenso del "colesterol bueno" (HDL-C), aumento en un tipo de grasas en sangre llamadas triglicéridos, aumento de la presión sanguínea y aumento en el azúcar en sangre.
- Una combinación de fiebre, síntomas similares a la gripe, dolor de garganta, o cualquier otra infección con un recuento de glóbulos blancos muy bajo, estado que se denomina agranulocitosis.
- Obstrucción intestinal.
- Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre (una sustancia de los músculos).

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

- Erupción grave, ampollas, o manchas rojas en la piel.
- Reacción alérgica grave (denominada anafilaxia) que puede causar dificultad para respirar o shock.
- Hinchazón rápida de la piel, generalmente alrededor de los ojos, labios y garganta (angioedema).
- Una condición grave de ampollas en la piel, boca, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson).
- Secreción inapropiada de una hormona que controla el volumen de orina.
- Rotura de las fibras musculares y dolor en los músculos (rabdmiolisis).

No conocidos: la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles

- Erupciones en la piel con manchas rojas irregulares (eritema multiforme).


 FARM. MARIA TERESA MANZOLICO
 IF-2019-04683651-APOTEX S.A.
 DIRECTORA TECNICA
 APODERADA LEGAL

- Reacción alérgica repentina y grave con síntomas como fiebre y ampollas en la piel y descamación de la piel (necrólisis epidérmica tóxica).
- Se pueden producir síntomas de abstinencia en recién nacidos de madres que hayan usado quetiapina durante su embarazo.
- Ictus.

La clase de medicamentos a los que pertenece Quetiapina puede causar problemas en el ritmo cardíaco que pueden ser graves y en casos severos podrían ser mortales. Algunos efectos adversos se observan solamente cuando se realiza un análisis de sangre. Estos incluyen cambios en la cantidad de ciertas grasas (triglicéridos y colesterol total) o azúcar en la sangre, cambios en la cantidad de hormonas tiroideas en su sangre, aumento de los enzimas hepáticos, descensos en el número de ciertos tipos de células sanguíneas, disminución en la cantidad de glóbulos rojos, aumento de la creatina-fosfoquinasa en sangre (una sustancia que se encuentra en los músculos), disminución en la cantidad de sodio en la sangre y aumentos en la cantidad de la hormona prolactina en la sangre.

Su médico puede pedirle que se haga análisis de sangre de vez en cuando.

Efectos adversos en niños y adolescentes

Los mismos efectos adversos que pueden ocurrir en adultos también pueden ocurrir en niños y adolescentes.

Los siguientes efectos adversos se han observado más frecuentemente en niños y adolescentes:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Aumento en la cantidad de una hormona denominada prolactina, en la sangre. Los aumentos en la hormona prolactina podrían, en raros casos, dar lugar a lo siguiente:
- Tanto en niños como en niñas tener hinchazón de las mamas y producción inesperada de leche.
- En las niñas no tener el período menstrual o tener períodos irregulares.
- Aumento del apetito.
- Vómitos.
- Movimientos musculares anormales. Estos incluyen dificultad al empezar los movimientos musculares, temblores, sensación de inquietud o rigidez muscular sin dolor.
- Aumento de la presión arterial.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Sensación de debilidad, desmayo (podría dar lugar a caídas).
- Nariz taponada.
- Sentirse irritado.

5. PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO.

Informe a su médico si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos para la epilepsia (como fenitoína o carbamazepina).
- Medicamentos para la presión arterial alta.
- Barbitúricos (para la dificultad en dormirse).
- Tioridazina o Litio (otros medicamentos antipsicóticos).
- Medicamentos que afecten al latido de su corazón, por ejemplo, medicamentos que pueden causar un desequilibrio en los electrolitos

- (niveles bajos de potasio o magnesio) tales como diuréticos (medicamentos para orinar) o ciertos antibióticos (medicamentos para tratar las infecciones).
- Medicamentos que puedan causar estreñimiento.
- Medicamentos (llamados "anti-colinérgicos") que afectan a la forma en la que funcionan las células nerviosas, para tratar ciertas condiciones médicas.
- Antes de dejar de utilizar alguno de sus medicamentos, consulte primero a su médico.

Toma de Quetiapina con alimentos, bebidas y alcohol

- La Quetiapina puede ser tomado con o sin alimentos.
- Tenga cuidado con la cantidad de alcohol que ingiera. Esto es debido a que el efecto combinado de Quetiapina y alcohol puede adormecerle.
- No tome zumo de pomelo mientras esté tomando Quetiapina. Puede afectar a la forma en la que el medicamento actúa.

Si olvidó usar KENANTIS / QUETIAPINA

Si olvida tomar una dosis únicamente por algunas horas, tómela lo antes posible. Si ha transcurrido la mayor parte del día desde que olvidó tomar la dosis, saltee esa dosis y espere hasta la hora de la dosis siguiente programada. Nunca tome dos dosis juntas.

A continuación, se mencionan varios consejos que lo ayudarán a recordar tomar cada una de las dosis.

- Recuerde tomar KENANTIS / QUETIAPINA todos los días a la misma hora.
- Tome el medicamento durante sucesos diarios que le ayuden a recordar, por ejemplo, a la hora de la comida o la hora de acostarse.
- Use un recipiente para guardar los medicamentos en el que se pueda separar las dosis de KENANTIS / QUETIAPINA según el día de la semana.
- Use un calendario para anotar el día y la hora después de tomar cada dosis, como ayuda para saber cuándo tiene que tomarlo.
- Escriba un recordatorio de la toma de KENANTIS / QUETIAPINA y colóquelo en un lugar visible; por ejemplo, en un espejo o en la heladera.
- Pida a un miembro de su familia o a un amigo que le recuerde tomar el medicamento.

Si interrumpe el tratamiento con KENANTIS / QUETIAPINA

Si deja de tomar este medicamento abruptamente, puede experimentar síntomas de abstinencia, como insomnio (incapacidad para dormir), náuseas y vómitos.

No deje de tomar KENANTIS / QUETIAPINA sin informar a su médico primero.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología, indicando el medicamento y la cantidad ingerida:

Hospital de Pediatría R. Gutiérrez: (011) 4 962-6666/2247;
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4 658-7777

6. PRESENTACIONES

IF-2019-04683-#ANMAT
FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOLEX SA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL

KENANTIS / QUETIAPINA 25 mg: Envases conteniendo 10, 30 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último para Uso Hospitalario Exclusivo.

KENANTIS / QUETIAPINA 100 mg: Envases conteniendo 10, 30 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último para Uso Hospitalario Exclusivo.

KENANTIS / QUETIAPINA 200 mg: Envases conteniendo 10, 30 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último para Uso Hospitalario Exclusivo.

7. MODO DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

A temperatura ambiente desde 15 a 30°C.

Mantener alejado del alcance de los niños.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 088-333-1234”*

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.829

Importado por: APOTEX S.A.

Caaguazú 7235. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María T. Manzolido – Farmacéutica.

Fabricado por: Apotex Inc. 150 Signet Drive – Toronto – Ontario – Canadá.

Fecha de la última revisión: /...../.....


FARM. MARIA TERESA MANZOLIDO
APOTEX S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-56691161 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.18 09:55:39 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.18 09:55:40 -03'00'