



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N° **7808**

BUENOS AIRES, **03 DIC 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002106-09-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita autorización para importar la nueva concentración de 150mg, forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos de liberación prolongada para la especialidad medicinal denominada: ETIASSEL XR / QUETIAPINA FUMARATO, inscrita bajo el Certificado N° 54.730.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra dentro de los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que la nueva concentración de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de REINO UNIDO, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92.

07



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

DISPOSICIÓN N°

**7808**

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición N° 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 579 y 580 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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.


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

Por ello;

67  
EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración de 150mg, en su forma farmacéutica: comprimidos recubiertos de liberación prolongada





"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N°

**7808**

para la especialidad medicinal denominada: ETIASSEL XR / QUETIAPINA FUMARATO; inscrita bajo el Certificado N° 54.730, la cual se denominará: ETIASSEL XR 150mg.

ARTICULO 2º.- Acéptase los datos característicos para la nueva concentración, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptense los proyectos de rótulos de fojas 22 a 24 y prospectos de fojas 25 a 177 a desglosar fojas 22 y 25 a 75 respectivamente.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.730 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5º.- Inscríbase la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

07  
ARTICULO 6º.- Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a sus efectos de inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de Autorización al correspondiente Certificado, efectúe la entrega de la copia autenticada de la presente



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N° 7808

Disposición, junto con los proyectos de rótulos y prospectos autorizados.  
Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N°: 1-0047-0000-002106-09-6

DISPOSICION N°:

m.b.

7808

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7808**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.730 la nueva concentración, solicitadas por la firma ASTRAZENECA S.A.; para la especialidad medicinal denominada ETIASSEL XR / QUETIAPINA FUMARATO, otorgada según Disposición N° 5603/08, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-005193-08-3.

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: ETIASSEL XR 150mg.

Forma Farmacéutica: Comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Clasificación ATC: N05AH04

Indicaciones: esta indicado para el tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia (DSM IV). Tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados con el tratamiento bipolar. Tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I como monoterapia y como adyuvante a la terapia con litio. Tratamiento de



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

mantenimiento del trastorno bipolar I como adyuvante al tratamiento con litio.

Vías de Administración: ORAL

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: QUETIAPINA (COMO FUMARATO) 150,00mg.

Excipientes: lactosa monohidrato 74,65mg, celulosa microcristalina 74,65mg, citrato de sodio 71,88mg, hipromelosa 2208 172,50mg, estearato de magnesio 8,63mg, hipromelosa 2910 9,01mg, Polietilenglicol 400 1,80mg, dióxido de titanio 3,60mg.

Envases/s Primario/s: Blister de AL/PVC + PCTFE.

Origen del producto: SINTETICO

Presentación: 10, 20, 30, 50 y 60 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 50 y 60 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de Conservación: TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR a 30° C.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA PSICO LISTA IV  
País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: REINO UNIDO.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: ASTRAZENECA UK LIMITED.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Domicilio de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: Silk Road Business Park, Macclesfield, CHESHIRE, SK 10 2NA, REINO UNIDO.

Proyecto de Rótulos de fojas 22 a 24 y prospectos de fojas 25 a 177 a desglosar fojas 22 y 25 a 75 respectivamente, que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización Nº 54.730.


Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a ASTRAZENECA S.A. titular del Certificado de Autorización Nº 54.730, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes. **03-DIC-2010**

Expediente Nº 1-0047-0000-002106-09-6

DISPOSICION Nº

m.b.

**7808**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE ROTULO

**ETIASSEL XR® 150 MG**

**QUETIAPINA**

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

**Venta Bajo Receta Archivada Psi IV**

**Industria Inglesa**

Contenido: 10 comprimidos recubiertos de liberación prolongada

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de "ETIASSEL XR®" contiene:

Quetiapina (como Quetiapina Fumarato) 150 mg ,

Excipientes: Lactosa Monohidrato, Celulosa Microcristalina, Citrato de Sodio , Hipromelosa 2208 ; Estearato de Magnesio, Polietilenglicol 400 , Hipromelosa 2910, Dióxido de Titanio c.s.

**INDICACIONES**

Ver Prospecto adjunto.

**MODO DE CONSERVACIÓN**

Almacenar a menos de 30°C

**"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° .....

Elaborado por:

AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Reino Unido

Director Técnico: Farmacéutico Germán D. Pezzenati

Argerich 536, (B1706EQL), Haedo, Pcia. de Bs. As.

Lote N°

Vencimiento:

Nota: Se deja expresa constancia de que los envases conteniendo 20, 30, 50 y 60 comprimidos sólo se diferencian en la indicación del contenido neto.



GERMÁN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



**PROYECTO DE PROSPECTO**

---

**ETIASSEL XR® 50 ; 150 ; 200 ; 300 ; 400**

**QUETIAPINA 50 mg ; 150 mg ; 200 mg ; 300 mg ; 400 mg**

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Inglesa

Venta Bajo Receta Archivada Psi IV

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

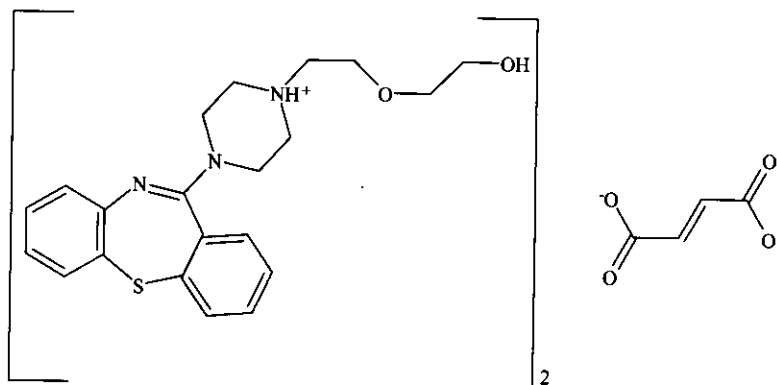
**Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de "ETIASSEL XR® contiene:**

<b>Etiasel XR</b>	<b>50 mg</b>	<b>150 mg</b>	<b>200 mg</b>	<b>300 mg</b>	<b>400 mg</b>
Quetiapina (como Quetiapina Fumarato)	50,00 mg	150,00 mg	200,00 mg	300,00 mg	400,00 mg
Lactosa monohidrato	125,72 mg	74,65 mg	52,87 mg	49,31 mg	15,50 mg
Celulosa Microcristalina	125,72 mg	74,65 mg	52,87 mg	49,31 mg	15,60 mg
Citrato de Sodio	36,00 mg	71,88 mg	75,00 mg	100,00 mg	100,00 mg
Hipromelosa 2208	150,00mg	172,50 mg	180,00 mg	240,00 mg	261,00 mg
Estearato de Magnesio	5,00 mg	8,63 mg	9,00 mg	16,00 mg	17,40 mg
Polietilenglicol 400	2,21 mg	1,80 mg	2,65 mg	3,53 mg	2,73 mg
Hipromelosa 2910	7,35 mg	9,01 mg	8,82 mg	11,77 mg	13,63 mg
Dioxido de Titanio	2,72 mg	3,60 mg	3,27 mg	4,66 mg	5,45 mg
Oxido Férrico Amarillo	0,11 mg	...	0,26 mg	0,04 mg	---
Oxido Férrico Rojo	0,11 mg	...	---	---	---



GERMAN D. PEZZENATI  
 Farmacéutico  
 Director Técnico-Apoderado  
 AstraZeneca S.A.  
 M.N. 12.711

La designación química de la Quetiapina Fumarato es 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil]dibenzo-[b,f][1,4]tiazepina fumarato (sal 2:1). Todas las dosis están expresadas en miligramos de base. La fórmula estructural es:



## DESCRIPCIÓN

**ETIASSEL XR® 50** Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada, grabado "XR 50", color durazno.

**ETIASSEL XR® 150** Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada, grabado "XR 150", color blanco.

**ETIASSEL XR® 200:** Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada, grabado "XR 200", color amarillo.

**ETIASSEL XR® 300:** Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada, grabado "XR 300", color amarillo pálido.

**ETIASSEL XR® 400:** Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada, grabado "XR 400", color blanco.

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12711

*AS*

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico.

Código ATC NO5AH04

## INDICACIONES

### *Esquizofrenia*

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

La eficacia de ETIASSEL XR en la esquizofrenia se estableció en parte, sobre la base de la extrapolación de la efectividad establecida de Quetiapina<sup>(1)</sup>. (Ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLINICA - Estudios Clínicos).

### *Trastorno Bipolar*

ETIASSEL XR está indicado para:

- Tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar.
- Tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I como monoterapia y como adyuvante a la terapia con litio
- Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I como terapia adyuvante a litio

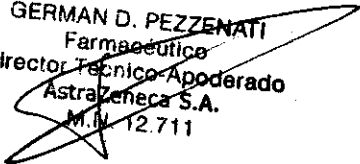
La eficacia de ETIASSEL XR en el trastorno bipolar se estableció en parte, sobre la base de la extrapolación de la efectividad establecida de Quetiapina<sup>(1)</sup>. (Ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLINICA - Estudios Clínicos).

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLINICA

### *Mecanismo de Acción*

Quetiapina es un antipsicótico atípico que interactúa con una gran variedad de receptores de neurotransmisores. El mecanismo de acción de la quetiapina se desconoce. Sin embargo, se cree que la eficacia de esta droga en la esquizofrenia

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.V. 12.711



es mediada a través de una combinación del antagonista del receptor dopamina tipo 2 (D<sub>2</sub>) y del receptor serotonina tipo 2 (5HT<sub>2</sub>) con el metabolito N-desalquil quetiapina (norquetiapina), el cual presenta una actividad similar en D<sub>2</sub> pero con mayor actividad en los receptores 5HT<sub>2A</sub> que la droga madre. La eficacia de quetiapina en la depresión bipolar puede parcialmente ser explicada por la alta afinidad y potentes efectos inhibitorios que norquetiapina produce en el transportador de norepinefrina.

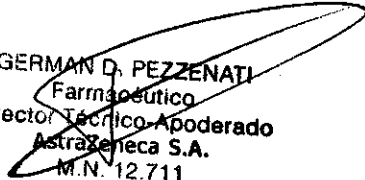
El antagonismo con otros receptores que no sean dopamina y serotonina con afinidades similares o mayores puede explicar alguno de los otros efectos de la quetiapina y norquetiapina: el antagonismo con los receptores de histamina H<sub>1</sub> puede explicar la somnolencia y el antagonismo con los receptores adrenérgicos α<sub>1b</sub> puede explicar la hipotensión ortostática y el antagonismo con los receptores muscarínicos M<sub>1</sub> puede explicar los efectos anticolinérgicos.

**Farmacodinamia**

La quetiapina y norquetiapina tienen afinidad de múltiples receptores neurotransmisores incluyendo la dopamina D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>, serotonina 5HT<sub>1A</sub> y 5HT<sub>2</sub>, histamina H<sub>1</sub>, y receptores muscarínicos y adrenérgicos α<sub>1b</sub> y α<sub>2</sub>. La quetiapina se diferencia de la norquetiapina en que no tiene una afinidad considerable con los receptores muscarínicos M<sub>1</sub> mientras que la norquetiapina tiene alta afinidad. Quetiapina y norquetiapina presentan una baja afinidad con los receptores de benzodiazepinas.

**Afinidades del Receptor (K<sub>i</sub>, nM) para Quetiapina y Norquetiapina**

Receptor	Quetiapina	Norquetiapina
Dopamina D <sub>1</sub>	428	99,8
Dopamina D <sub>2</sub>	626	489
Serotonina SHT <sub>1A</sub>	1040	191
Serotonina 5HT <sub>2A</sub>	38	2,9
Transportador de Norepinefrina	> 10000	34,8

  
 GERMAN D. PEZZENATI  
 Farmacéutico  
 Director Técnico Apoderado  
 AstraZeneca S.A.  
 M.N. 12.711



Histamina H <sub>1</sub>	4,41	1,15
Adrenérgico α <sub>1</sub> b	14,6	46,4
Adrenérgico α <sub>2</sub>	617	1290
Muscarínico	1086	38,3
Benzodiazepina	> 10000	> 10000

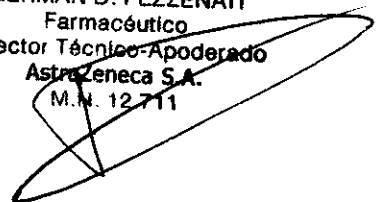
**Farmacocinética**

Luego de una múltiple dosificación de quetiapina hasta una dosis total diaria de 800 mg, administrada en dosis divididas, la concentración plasmática de quetiapina y norquetiapina, el principal metabolito activo de la quetiapina, fueron proporcionales a la dosis diaria total. La acumulación es predecible con dosificación múltiple. La ABC y C<sub>max</sub> media estable de la norquetiapina es de aproximadamente el 21-27% y 46-56%, respectivamente con respecto al observado para la quetiapina. La eliminación de la quetiapina se realiza principalmente mediante el metabolismo hepático. La vida media terminal promedio es de aproximadamente 7 horas para la quetiapina y de aproximadamente 12 horas para la norquetiapina dentro del rango de dosis clínica. Se espera alcanzar concentraciones estables dentro de los dos días de dosificación. No es probable que ETIASSEL XR interfiera con el metabolismo de drogas metabolizadas por enzimas del citocromo P450.

Absorción

El fumarato de quetiapina alcanza las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 6 horas después de la administración. ETIASSEL XR administrado una vez al día en estado de equilibrio tiene una biodisponibilidad comparable a una dosis diaria total equivalente de Quetiapina<sup>(1)</sup> administrado en dosis divididas, dos veces al día. Se ha evidenciado que la comida rica en grasas (aproximadamente 800 a 1000 calorías) produce aumentos estadísticamente significativos en la C<sub>max</sub> y ABC de ETIASSEL XR del 44% al 52% y del 20% al 22%, respectivamente, para los comprimidos de 50 mg y 300 mg. En comparación, una comida liviana (aproximadamente 300 calorías) no tuvo efecto significativo en la C<sub>max</sub> o ABC de la

GERMAN D. PEZZENATI  
 Farmacéutico  
 Director Técnico-Apoderado  
 AstraZeneca S.A.  
 M.N. 12.711




quetiapina. Se recomienda que ETIASSEL XR sea ingerido sin alimentos o con una comida liviana (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

#### Distribución

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

#### Metabolismo y Eliminación

Después de una dosis oral única de  $^{14}\text{C}$ -quetiapina, menos del 1% de la dosis administrada fue excretada como droga inalterada, indicando que la quetiapina es altamente metabolizada. Aproximadamente el 73% y 20% de la dosis se recuperó en la orina y heces, respectivamente. La fracción de dosis promedio de quetiapina libre y su principal metabolito activo es <5% excretado en la orina.

La quetiapina es ampliamente metabolizada por el hígado. Las principales vías metabólicas son la sulfoxidación para el metabolito sulfóxido y la oxidación para el metabolito ácido principal; ambos metabolitos son farmacológicamente inactivos. Estudios *in vitro* que utilizan microsomas del hígado humano revelaron que la isoenzima del citocromo P450 3A4 está involucrada en el metabolismo de la quetiapina en su principal metabolito sulfóxido, aunque inactivo, y en su metabolito activo norquetiapina.

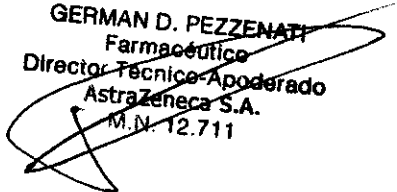
#### Edad

El *clearance* oral de quetiapina se redujo en un 40% en los pacientes geriátricos (>65 años, n= 9) en comparación con los pacientes jóvenes (n= 12) y puede ser necesario un ajuste de la dosis (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

#### Sexo

No existe efecto por sexo en la farmacocinética de la quetiapina.

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



Raza.

No existe efecto por raza en la farmacocinética de la quetiapina.

Hábito de fumar

Fumar no tiene efectos en el *clearance* oral de la quetiapina.

Insuficiencia Renal

Los pacientes con deterioro renal severo (*clearance* de creatinina  $[CL_{cr}] = 10-30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ,  $n=8$ ) tuvieron un *clearance* oral medio un 25 % más bajo que los sujetos normales ( $CL_{cr} > 80 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ,  $n=8$ ), pero las concentraciones plasmáticas de quetiapina en sujetos con deficiencia renal estuvieron dentro del rango de concentraciones observadas en sujetos normales que recibieron la misma dosis. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes.

Insuficiencia Hepática

Los pacientes con deterioro hepático ( $n=8$ ) tuvieron un *clearance* oral medio de quetiapina un 30% más bajo que los sujetos normales. En 2 de los 8 pacientes con deterioro hepático, el ABC y  $C_{max}$  fueron 3 veces más altos que los generalmente observados en sujetos sanos. Debido a que la quetiapina es ampliamente metabolizada por el hígado, se esperan niveles plasmáticos más altos en la población con deterioro hepático, y puede necesitarse un ajuste de la dosificación (Ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Interacciones entre fármacos

Los datos *in vitro* de inhibición de enzimas sugieren que la quetiapina y 9 de sus metabolitos tendrían poco efecto inhibitorio en el metabolismo *in vivo* mediado por los citocromos P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4.

El *clearance* oral de la quetiapina aumenta mediante el inductor prototipo del citocromo P450 3A4, fenitoína, y disminuye por el inhibidor prototipo del citocromo P450 3A4, ketoconazol. Será necesario un ajuste de la dosis de la quetiapina si se

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



co-administra con fenitoína o ketoconazol (Ver "ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES -Interacciones Medicamentosas" y "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

El *clearance* oral de la quetiapina no es inhibido por el inhibidor enzimático no específico, la cimetidina.

La quetiapina con dosis de 750 mg/día no afectó la farmacocinética de dosis única de la antipirina, litio o lorazepam (Ver "ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES - Interacciones Medicamentosas").

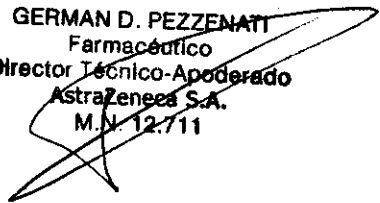
### **Estudios Clínicos**

#### Esquizofrenia

La eficacia de ETIASSEL XR en el tratamiento de la esquizofrenia se demostró en un estudio con control de placebo, de dosis fija, de 6 semanas de duración, a corto plazo en pacientes hospitalizados y pacientes ambulatorios con esquizofrenia (n=573) que cumplieron con los criterios DSM IV para la esquizofrenia. Se administró ETIASSEL XR (una vez al día) como 300 mg el (Día 1), y la dosis aumentó a 400 mg o 600 mg el Día 2, u 800 mg el Día 3. El objetivo primario fue el cambio desde la admisión de la puntuación total de la Escala de Síndromes Positivos y Negativos (PANSS) en el final del tratamiento (Día 42). Las dosis de ETIASSEL XR de 400 mg, 600 mg y 800 mg una vez al día fueron superiores al placebo en la puntuación total de PANSS el Día 42.

En un estudio a más largo plazo, los pacientes ambulatorios adultos clínicamente estables (n=171) que cumplieran con los criterios DSM-IV para la esquizofrenia que permanecieron estables después de 16 semanas de tratamiento abierto con dosis flexibles de ETIASSEL XR (400-800 mg/día) fueron randomizados a placebo o a continuar con sus dosis actual de ETIASSEL XR (400-800 mg/día) para la observación por posible recidiva durante la fase de continuación a doble ciego (mantenimiento). La estabilización durante la fase abierta se definió como recibir una dosis estable de ETIASSEL XR y tener una puntuación de CGI-S $\leq$ 4 y una puntuación de PANSS de  $\leq$ 60 desde el inicio hasta el final de esta fase abierta (sin aumento de  $\geq$ 10 puntos en

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711





la puntuación total de PANSS). La recidiva durante la fase a doble ciego fue definida desde el punto de vista de un aumento de  $\geq 30\%$  en la puntuación total de PANSS, o puntuación de Mejoría de CGI de  $\geq 6$ , u hospitalización debido al empeoramiento de la esquizofrenia, o necesidad de cualquier otra medicación antipsicótica. Los pacientes que recibieron ETIASSEL XR experimentaron un período estadísticamente significativo más prolongado hasta la recidiva que los pacientes que recibieron placebo.

### Trastorno Bipolar

#### *Episodios Depresivos Asociados con el Trastorno Bipolar*

La eficacia de ETIASSEL XR para el tratamiento agudo de episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar en los pacientes que cumplieron con los criterios DSM-IV para el trastorno bipolar se estableció en un estudio de 8 semanas, randomizado, a doble ciego, con control de placebo (pacientes ambulatorios N=280). Este estudio incluyó a pacientes con trastorno bipolar I y II, y a los que tuvieron, o no, un curso de ciclado rápido. A los pacientes randomizados a ETIASSEL XR se les administró 50 mg el Día 1, 100 mg el Día 2, 200 mg Día 3 y 300 mg el Día 4 y de allí en adelante.

El instrumento primario de clasificación usado para evaluar los síntomas depresivos fue la Escala de Clasificación de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), una escala de clasificación del médico clínico de 10 ítems con puntuaciones que se extienden de 0 (sin característica depresiva) a 60 (puntuación máxima). El objetivo primario fue el cambio desde la admisión en la puntuación de MADRS en la semana 8. ETIASSEL XR fue superior al placebo en la reducción de la puntuación de MADRS en la semana 8.

La eficacia de Quetiapina<sup>(1)</sup> para el tratamiento de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar fue establecido en 2 estudios idénticos de 8 semanas, randomizados, a doble ciego, con control de placebo (N=1045). Estos estudios incluyeron a pacientes con trastorno bipolar I o II, y a aquellos con, o sin, un

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



curso de ciclado rápido. A los pacientes randomizados a Quetiapina<sup>(1)</sup> se les administró dosis fijas de 300 mg o 600 mg una vez al día.

El instrumento primario de clasificación usado para evaluar los síntomas depresivos en estos estudios fue MADRS. El objetivo primario en ambos estudios fue el cambio desde la admisión en la puntuación de MADRS en la semana 8. En ambos estudios, Quetiapina<sup>(1)</sup> fue superior al placebo en la reducción de la puntuación de MADRS en la semana 8. En estos estudios, no se observó ningún beneficio adicional con la dosis de 600 mg. Para el grupo de dosis de 300 mg, se observaron mejoras estadísticamente significativas con respecto al placebo en la calidad de vida y satisfacción general relacionadas con las diversas áreas de funcionamiento, según lo medido usando Q-LES-Q (SF).

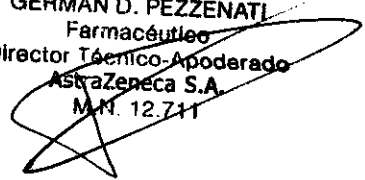
#### *Manía Bipolar*

La eficacia de ETIASSEL XR en el tratamiento agudo de episodios maníacos se estableció en un estudio de 3 semanas, con control de placebo en pacientes que cumplieron con los criterios DSM-IV para el trastorno bipolar I con episodios maníacos o mixtos con o sin características psicopáticas (N=316). Los pacientes fueron hospitalizados durante un mínimo de 4 días en la randomization. Los pacientes randomizados a ETIASSEL XR recibieron 300 mg el Día 1 y 600 mg el Día 2. Luego, la dosis se podía ajustar entre 400 mg y 800 mg por día.

El instrumento primario usado para evaluar los síntomas maníacos en estos estudios fue la Escala de Clasificación de Manía de Young (YMRS), una escala de clasificación a través del médico clínico de 11 ítems usada tradicionalmente para evaluar el grado de los síntomas maníacos en un rango de 0 (sin característica maníaca) a 60 (puntuación máxima). ETIASSEL XR fue superior al placebo en la reducción de la puntuación total de YMRS en la semana 3.

La eficacia de Quetiapina<sup>(1)</sup> en el tratamiento de los episodios maníacos agudos también se estableció en 3 estudios con control de placebo en pacientes que cumplieron con los criterios DSM-IV para el trastorno bipolar I con episodios maníacos. Estos estudios incluyeron a pacientes con o sin características

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



psicopáticas y excluyeron a pacientes con episodios de ciclo rápido y mixtos. De estos estudios, 2 fueron monoterapias (12 semanas) y 1 fue terapia adyuvante (3 semanas) para litio o divalproex. Los resultados clave en estos estudios fueron el cambio desde la admisión en la puntuación de YMRS a las 3 y 12 semanas para la monoterapia y a las 3 semanas para la terapia adyuvante. La terapia adyuvante se define como la iniciación simultánea o administración posterior de Quetiapina<sup>(1)</sup> con litio o Divalproex dejarlo en los estudios clínicos

Los resultados de los estudios se encuentran a continuación:

#### *Monoterapia*

En dos estudios de 12 semanas (n=300, n=299) que compararon Quetiapina<sup>(1)</sup> con placebo, Quetiapina<sup>(1)</sup> fue superior al placebo en la reducción de la puntuación total de YMRS en las semanas 3 y 12. La mayoría de los pacientes en estos estudios que tomaron Quetiapina<sup>(1)</sup> fueron administrados con un rango entre 400 y 800 mg por día.

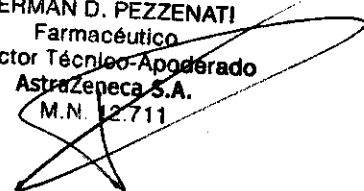
#### *Terapia Adyuvante*

En un estudio con control de placebo de 3 semanas, 170 pacientes con manía bipolar aguda ( $\geq 20$  de YMRS) fueron randomizados para recibir Quetiapina<sup>(1)</sup> o placebo como tratamiento adyuvante a litio o divalproex. Los pacientes pudieron o no, haber recibido tratamiento adecuado de litio o divalproex antes de la randomización. Quetiapina<sup>(1)</sup> fue superior al placebo cuando se agregó al litio o divalproex solos en la reducción de la puntuación total de YMRS. La mayoría de los pacientes en este estudio que tomaron Quetiapina<sup>(1)</sup> fueron administrados con un rango entre 400 y 800 mg por día.

#### *Terapia de Mantenimiento*

La eficacia de Quetiapina<sup>(1)</sup> en el tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar I se estableció en 2 estudios con control de placebo en pacientes (n=1326) que cumplieron con los criterios DSM-IV para el Trastorno Bipolar I. Los estudios incluyeron a pacientes cuyo episodio más reciente fue maniaco, depresivo o mixto, con o sin características psicopáticas. En la fase abierta, se requirió que los

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Appoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711




pacientes estén estables con Quetiapina<sup>(1)</sup> más litio o divalproex durante al menos 12 semanas para ser randomizados. En promedio, los pacientes fueron estabilizados durante 15 semanas. En la fase de randomización, los pacientes continuaron con el tratamiento con litio o divalproex y fueron randomizados para recibir Quetiapina<sup>(1)</sup> (administrado dos veces al día con un total de 400 a 800 mg por día) o placebo. Aproximadamente el 50% de los pacientes había discontinuado del grupo tratado con Quetiapina<sup>(1)</sup> el día 280 y el 50% del grupo tratado con placebo había discontinuado el día 117 del tratamiento a doble ciego. El objetivo primario en estos estudios fue el tiempo hasta la recurrencia de un evento de estado de ánimo (episodio maníaco, mixto o depresivo). Un evento de estado de ánimo fue definido como el inicio de medicación u hospitalización por un episodio de estado de ánimo; puntuación de YMRS de  $\geq 20$  o puntuación de MADRS de  $\geq 20$  en 2 evaluaciones consecutivas; o discontinuación del estudio debido a un evento del estado de ánimo. En ambos estudios, Quetiapina<sup>(1)</sup> fue superior al placebo en el aumento del tiempo hasta la recurrencia de cualquier evento del estado de ánimo. El efecto del tratamiento estuvo presente tanto para los episodios maníacos como para los depresivos. El efecto de Quetiapina<sup>(1)</sup> fue independiente de cualquier subgrupo específico (estabilizador del estado de ánimo asignado, sexo, edad, raza, episodio bipolar más reciente, o curso de ciclo rápido).

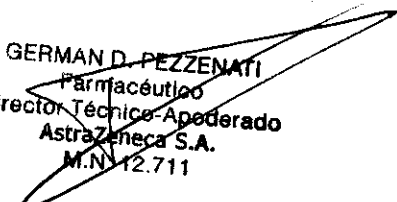
### **POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Los comprimidos de ETIASSEL XR deben tragarse enteros y no deben partirse, masticarse o triturarse.

Se recomienda que ETIASSEL XR se ingiera sin comida o con una comida ligera (aproximadamente 300 calorías) (Ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLÍNICA -Farmacocinética").



GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



## ***Esquizofrenia***

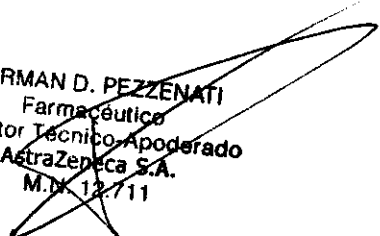
### **Dosis Habitual para el Tratamiento Agudo**

ETIASSEL XR debe administrarse una vez al día, preferentemente por la noche. La dosis inicial recomendada es de 300 mg/ día. Los pacientes deben ser titulados dentro de un rango de dosis de 400 – 800 mg/ día dependiendo de la respuesta y tolerancia de cada paciente (Ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLINICA - Estudios Clínicos). Los aumentos de la dosis pueden realizarse con intervalos tan cortos como de 1 día y en aumentos de hasta 300 mg/ día. La seguridad de las dosis mayores a 800 mg/ día no se ha evaluado en los estudios clínicos.

### **Tratamiento de Mantenimiento.**

Si bien no existe un conjunto de evidencia disponible para tratar de manera específica cuánto tiempo el paciente tratado con ETIASSEL XR debe permanecer en el tratamiento, un estudio de esquizofrenia a más largo plazo con ETIASSEL XR ha mostrado que esta droga es efectiva en demorar el tiempo hasta la recidiva en pacientes que estaban estabilizados con ETIASSEL XR con dosis de 400 a 800 mg/día durante 16 semanas (Ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS-FARMACOLOGÍA CLINICA-Estudios Clínicos). Los pacientes deben periódicamente ser reevaluados para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento y la dosis adecuada para tal tratamiento (Ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLINICA-Estudios Clínicos).

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



**Trastorno Bipolar**

Episodios Depresivos Asociados con el Trastorno Bipolar

Dosis Habitual para el Tratamiento Agudo

ETIASSEL XR debe administrarse una vez al día por la noche hasta alcanzar 300 mg/ día el día 4.

Esquema de Dosificación Recomendado

Día	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
ETIASSEL XR	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg

**Manía Bipolar**

Dosis Habitual para la Monoterapia Aguda o Terapia Adyuvante (con litio)

ETIASSEL XR debe administrarse una vez al día por la noche comenzando con 300 mg el Día 1 y 600 mg el Día 2. ETIASSEL XR puede ajustarse entre 400 mg y 800 mg comenzando el Día 3 dependiendo de la respuesta y tolerancia de cada paciente.

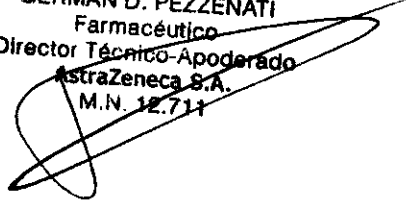
Esquema de Dosificación Recomendado

Día	Día 1	Día 2	Día 3
ETIASSEL XR	300 mg	600 mg	400 mg a 800 mg

Tratamiento de Mantenimiento para el Trastorno Bipolar

Si bien no existe un conjunto de evidencia disponible para tratar de manera específica cuánto tiempo el paciente tratado con ETIASSEL XR debe permanecer en el tratamiento, el mantenimiento de eficacia en el Trastorno Bipolar I se demostró con Quetiapina<sup>(1)</sup> (administrado dos veces al día con un total de 400 a 800 mg por día) como terapia adyuvante a litio o divalproex. Por lo general, en la fase de mantenimiento, los pacientes continuaron con la misma dosis con la que estaban estabilizados durante la fase de estabilización (Ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLINICA - Estudios Clínicos). Los

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711




pacientes deben periódicamente ser reevaluados para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento y la dosis adecuada para tal tratamiento (Ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLINICA - Estudios Clínicos).

***Dosificación en Poblaciones Especiales.***

Debe considerarse un porcentaje más bajo de titulación de la dosis y una dosis blanco menor en pacientes geriátricos y en pacientes que están debilitados o que tienen predisposición a hipotensión(Ver "ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES – Uso Geriátrico - Deterioro Hepático y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLINICA"). Cuando se indique, la escalación de la dosis debe realizarse con precaución en estos pacientes.

Los pacientes geriátricos deben comenzar con ETIASSEL XR 50 mg/día y la dosis puede aumentarse con incrementos de 50 mg/día dependiendo de la respuesta y tolerancia de cada paciente.

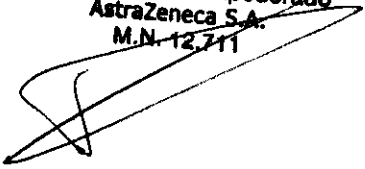
Los pacientes con deterioro hepático deben comenzar con ETIASSEL XR 50 mg/día. La dosis puede aumentarse diariamente con incrementos de 50 mg/día hasta una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerancia del paciente.

La eliminación de quetiapina aumentó en presencia de fenitoína. Pueden requerirse mayores dosis de mantenimiento de quetiapina cuando se coadministra con fenitoína y otros inductores de enzima tales como carbamazepina y fenobarbital (Ver "ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES – Interacciones Medicamentosas y otras formas de interacción").

***Reinicio del Tratamiento en Pacientes Previamente Discontinuados.***

Si bien no existen datos para tratar de manera específica el reinicio del tratamiento, se recomienda que al comenzar nuevamente la terapia de pacientes que no han tomado ETIASSEL XR por más de una semana, debe seguirse el esquema de dosificación inicial. Cuando se reinicia el tratamiento en pacientes que no han tomado ETIASSEL XR por menos de una semana, puede no requerirse un aumento gradual de la dosis pudiendo reiniciarse la dosis de mantenimiento.

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



***Pacientes que cambian de Quetiapina<sup>(1)</sup> comprimidos de liberación inmediata a ETIASSEL XR®.***

Los pacientes que actualmente están siendo tratados con Quetiapina<sup>(1)</sup> (formulación de liberación inmediata) pueden ser cambiados a ETIASSEL XR con una dosis diaria total equivalente ingerida una vez por día. Pueden ser necesarios ajustes individuales de la dosificación.

***Pacientes que cambian de otros antipsicóticos a ETIASSEL XR®.***

No se han recolectado datos de manera sistemática para tratar específicamente a los pacientes que cambian de otro antipsicótico a ETIASSEL XR, o con respecto a la administración concomitante con otros antipsicóticos. Si bien la discontinuación inmediata del tratamiento antipsicótico anterior puede ser aceptable para algunos pacientes con esquizofrenia, una discontinuación más gradual puede ser más apropiada para otros. En todos los casos, debe minimizarse el período de superposición de la administración del antipsicótico. Cuando los pacientes con esquizofrenia cambian de antipsicóticos depot, si fuera apropiado desde el punto de vista médico, iniciar la terapia con ETIASSEL XR en lugar de la próxima inyección programada. La necesidad de continuación de la medicación para el síndrome extrapiramidal existente debe ser reevaluada periódicamente.


## **CONTRAINDICACIONES**

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

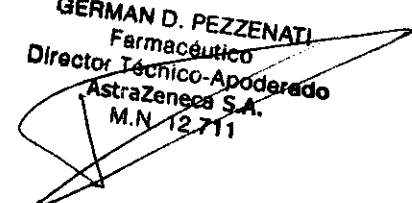
## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### ***Carcinogénesis.***

Los estudios de carcinogenicidad fueron llevados a cabo en ratones C57BL y en ratas Wistar. La quetiapina se administró en la dieta a ratones con dosis de 20, 75, 250 y 750 mg/kg y a ratas mediante sonda con dosis de 25, 75 y 250 mg/kg durante dos años. Estas dosis son equivalente a 0,1; 0,5; 1,5 y 4,5 veces la dosis humana



GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711

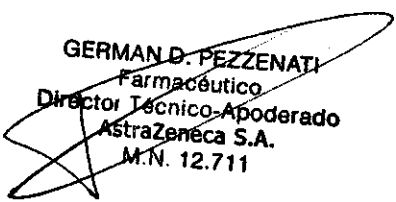




máxima (800 mg/día) en una base de mg/m<sup>2</sup> (ratones) o 0,3; 0,9; y 3,0 veces la dosis humana máxima en una base de mg/m<sup>2</sup> (ratas). Hubo aumentos estadísticamente significativos en los adenomas foliculares de la glándula tiroides en los ratones macho con dosis de 250 y 750 mg/kg o 1,5 y 4,5 veces la dosis humana máxima en una base de mg/m<sup>2</sup> y en las ratas macho con una dosis de 250 mg/kg o 3,0 veces la dosis humana máxima en una base de mg/m<sup>2</sup>. Los adenocarcinomas de la glándula mamaria aumentaron estadística y significativamente en las ratas hembra con todas las dosis evaluadas (25, 75 y 250 mg/kg o 0,3; 0,9 y 3,0 veces la dosis humana máxima recomendada en una base de mg/m<sup>2</sup>).

Los adenomas celulares foliculares en la glándula tiroides pueden haber surgido a partir de la estimulación crónica de la glándula tiroides mediante la hormona estimulante tiroidea (TSH) ocasionada por el aumento del metabolismo y *clearance* de tiroxina por el hígado del roedor. Las variaciones en TSH, tiroxina, y *clearance* de tiroxina que concuerdan con este mecanismo, se observaron en estudios de toxicidad subcrónica llevados a cabo en ratas y ratones y en un estudio de toxicidad de un año llevado a cabo en ratas; sin embargo, los resultados de estos estudios no fueron definitivos. Se desconoce la importancia para el riesgo humano, independientemente del mecanismo de los aumentos en los adenomas de celulares foliculares tiroideas.

Las drogas antipsicóticas han mostrado que aumentan de manera crónica los niveles de prolactina en los roedores. Las mediciones séricas en un estudio de toxicidad de 1 año mostraron que la quetiapina aumentó los niveles de prolactina sérica promedio un máximo de 32 y 13 veces en las ratas macho y hembra, respectivamente. Se hallaron aumentos en las neoplasias mamarias en roedores después de la administración crónica de otros fármacos antipsicóticas y se considera que fueron mediados por la prolactina. Se desconoce la importancia de este incremento de la incidencia de tumores de la glándula mamaria mediados por prolactina en ratas para el riesgo humano. (Ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Hiperprolactinemia").



GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711

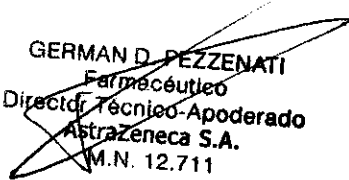
**Mutagénesis.**

El potencial mutagénico de la quetiapina se evaluó en seis estudios de mutación genética bacteriana *in vitro* y en un estudio de mutación genética mamaria *in vitro* en células Ováricas de Hámster Chino. Sin embargo, quizás no se hayan utilizado concentraciones suficientemente altas de quetiapina para todas las cepas de evaluación. La quetiapina produjo un aumento reproducible en las mutaciones en una cepa de evaluación de *Salmonella typhimurium* en presencia de activación metabólica. No se obtuvo evidencia de potencial clastogénico en un estudio de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos cultivados o en el estudio de micronúcleo *in vivo* en ratas.

**Deterioro de la Fertilidad.**

La quetiapina disminuyó el apareamiento y la fertilidad en las ratas macho Sprague-Dawley con dosis orales de 50 y 150 mg/kg o 0,6 y 1,8 veces la dosis humana máxima en una base de mg/m<sup>2</sup>. Los efectos relacionados con el fármaco incluyeron aumentos en el intervalo hasta el apareamiento y en el número de apareamientos requeridos para una impregnación exitosa. Los efectos continuaron observándose con 150 mg/kg incluso después de un período de dos semanas sin tratamiento. La dosis sin efecto para el deterioro en el apareamiento y fertilidad en las ratas macho fue de 25 mg/kg, o 0,3 veces la dosis humana máxima en una base de mg/m<sup>2</sup>. La quetiapina afectó de manera adversa el apareamiento y la fertilidad en las ratas hembra Sprague-Dawley con una dosis oral de 50 mg/kg, o 0,6 veces la dosis humana máxima en una base de mg/m<sup>2</sup>. Los efectos relacionados con la droga incluyeron disminuciones en los apareamientos y en los apareamientos que causaron preñez, y un aumento en el intervalo hasta el apareamiento. Se observó un aumento en los ciclos irregulares de estro con dosis de 10 y 50 mg/kg, o 0,1 y 0,6 veces la dosis humana máxima en una base de mg/m<sup>2</sup>. La dosis sin efecto en las ratas hembra fue de 1 mg/kg, o 0,01 veces la dosis humana máxima en una base de mg/m<sup>2</sup>.

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711

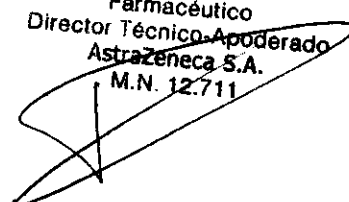


***Toxicología y/o Farmacología Animal.***

La quetiapina causó un aumento dosis-dependiente en la deposición de pigmento de la glándula tiroides en estudios de toxicidad llevado a cabo en ratas de 4 semanas de duración o más y en un estudio de carcinogenicidad de 2 años llevado a cabo en ratones. Las dosis fueron de 10-250 mg/kg en ratas, 75-750 mg/kg en ratones; estas dosis son 0,1-3,0, y 0,1-4,5 veces la dosis humana máxima recomendada (en base de  $\text{mg}/\text{m}^2$ ), respectivamente. Se mostró que la deposición de pigmento era irreversible en las ratas. La identidad del pigmento no pudo determinarse, pero se halló que estaba localizada con quetiapina en las células epiteliales foliculares de la glándula tiroides. Se desconocen los efectos funcionales y la relevancia de este hallazgo para el riesgo humano.

En perros que recibieron quetiapina durante 6 o 12 meses, pero no durante 1 mes, ocurrieron cataratas triangulares focales en la unión de las suturas posteriores en la corteza externa de las lentes con una dosis de 100 mg/kg, o 4 veces la dosis humana máxima recomendada en base de  $\text{mg}/\text{m}^2$ . Este hallazgo puede deberse a la inhibición de la biosíntesis del colesterol por quetiapina. La quetiapina causó una reducción dosis-dependiente en los niveles de colesterol plasmático en estudios llevados a cabo en perros y monos con dosis repetidas; sin embargo, no hubo correlación entre el colesterol plasmático y la presencia de cataratas en cada perro. La aparición del colestanol delta 8 en el plasma es consistente con la inhibición de la última etapa en la biosíntesis del colesterol en estas especies. También hubo una reducción del 25% en el contenido de colesterol de la corteza externa de las lentes observada en un estudio especial llevado a cabo en perros hembra tratados con quetiapina. No se han observado cataratas relacionadas con la droga en ninguna otra especie; sin embargo, en un estudio de 1 año llevado a cabo en monos, se detectó un aspecto estriado de la superficie de la lente anterior en 2/7 hembras con una dosis de 225 mg/kg o 5,5 veces la dosis humana máxima recomendada en una base de  $\text{mg}/\text{m}^2$ .

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



***Aumento de la Mortalidad en Pacientes Geriátricos con Psicosis Relacionada con la Demencia.***

Los pacientes geriátricos con psicosis relacionada con la demencia tratados con drogas antipsicóticas atípicas tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con el placebo. El análisis de esos pacientes en 17 estudios controlados con placebo (modo de duración: 10 semanas) reveló un riesgo de muerte en los pacientes tratados con droga de 1,6 a 1,7 veces que lo observado en pacientes tratados con placebo. En el curso de un estudio controlado de 10 semanas, la frecuencia de muertes en pacientes tratados con droga estuvo alrededor de 4,5%, en comparación con una frecuencia de alrededor del 2,6% en pacientes tratados con placebo.

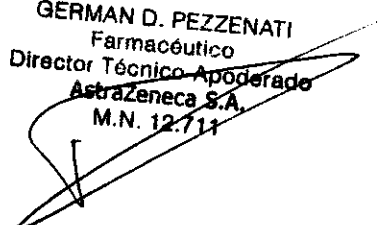
Si bien las causas de muerte variaron, la mayoría fueron de origen cardiovascular (por ej. insuficiencia cardíaca, muerte súbita o infecciosas (por ej. neumonía). **ETIASSEL XR<sup>®</sup>** no está indicado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

**ETIASSEL XR<sup>®</sup>** debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para accidente cerebrovascular o *stroke*.

***Empeoramiento Clínico y Riesgo de Suicidio.***


Los pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar empeoramiento de su depresión y/o emergencia de la idea y comportamiento suicidas (tendencia suicida) o cambios no habituales en el comportamiento, ya sea, o no, que estén tomando medicamentos antidepresivos, y este riesgo puede persistir hasta que ocurra una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos, por si mismos, son los predictores más fuertes del suicidio. Sin embargo, ha habido una preocupación prolongada de que los antidepresivos pueden tener una función en la inducción del empeoramiento de la depresión y emergencia de tendencia suicida en ciertos pacientes durante las fases tempranas del tratamiento. Los análisis conjuntos de los estudios con control de placebo a corto plazo de las drogas antidepresivas

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



( IRSSs y otras) mostraron que estas drogas aumentan el riesgo de pensamiento y comportamiento suicidas (tendencia suicida) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18-24 años de edad) con trastorno depresivo mayor (MDD) y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de tendencia suicida con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de más de 24 años de edad: hubo una reducción con antidepresivos en comparación con placebo en adultos de 65 años de edad y mayores.

Los análisis conjuntos de los estudios con control de placebo en niños y adolescentes con MDD, trastorno compulsivo obsesivo (OCD), u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 estudios a corto plazo de 9 drogas antidepresivas en más de 4400 pacientes. Los análisis conjuntos de los estudios con control de placebo en adultos con MDD u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 estudios a corto plazo (duración promedio de 2 meses) de 11 drogas antidepresivas en más de 77.000 pacientes. Hubo una variación considerable en el riesgo de tendencia suicida entre las drogas, pero una tendencia hacia un aumento en los pacientes más jóvenes para casi todas las drogas estudiadas. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de tendencia suicida entre las diferentes indicaciones, con la incidencia más alta en MDD. Las diferencias del riesgo (droga vs. placebo), sin embargo, fueron relativamente estables dentro de los estratos de la edad y entre las indicaciones. Estas diferencias de riesgo (diferencia de droga-placebo en el número de casos de tendencia suicida por 1000 pacientes tratados) se proporcionan en la Tabla 1.



GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



**Tabla 1**

Rango de Edad	Diferencia Droga - Placebo en el Número de Casos de Tendencia Suicida cada 1000 pacientes tratados
	<b>Aumentos comparados con el Placebo</b>
<18	14 casos adicionales
18-24	5 casos adicionales
	<b>Disminuciones Comparadas con el Placebo</b>
25-64	1 caso menos
≥ 65	6 casos menos

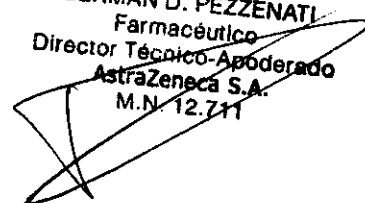
No ocurrieron suicidios ninguno de los estudios pediátricos. Hubo suicidios en los estudios de adultos, pero el número no fue suficiente como para alcanzar una conclusión sobre el efecto de la droga sobre el suicidio.

Se desconoce si el riesgo de la tendencia suicida se extiende al uso a más plazo largo, es decir, más allá de varios meses. Sin embargo, hay evidencia sustancial de estudios de mantenimiento con control de placebo en adultos con depresión de que el uso de antidepresivos puede demorar la recurrencia de la depresión.

**Todos los pacientes que son tratados con los antidepresivos por cualquier indicación deben ser supervisados apropiadamente y observados de manera minuciosa por empeoramiento clínico, tendencia suicida y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses de un curso de terapia medicinal, o en tiempos de cambios de dosis, ya sean aumentos o disminuciones.**

Los siguientes síntomas, ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotor),

GERMAN D. PEZZENATI  
 Farmacéutico  
 Director Técnico-Apoderado  
 AstraZeneca S.A.  
 M.N. 12.711




hipomanía y manía, se han informado en pacientes adultos y pediátricos que fueron tratados con antidepresivos por trastorno depresivo importante así como por otras indicaciones, psiquiátricas y no psiquiátricas.

Si bien no se ha establecido una relación causal entre la aparición de dichos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la preocupación de que dichos síntomas puedan representar precursores de la tendencia suicida emergente.

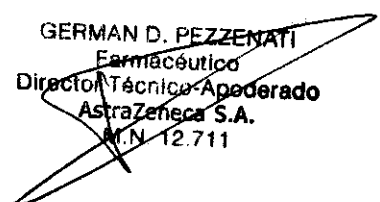
Se debe considerar cambiar el régimen terapéutico, incluso la posible discontinuación de la medicación, en los pacientes cuya depresión es persistentemente peor, o que experimentan tendencia suicida o los síntomas emergentes que pudieran ser precursores del empeoramiento de la depresión o las tendencia suicida, especialmente si estos síntomas son severos, de aparición repentina, o no eran parte de los actuales síntomas del paciente.

**Las familias y los cuidadores de los pacientes que son tratados con antidepresivos por trastornos depresivos mayores u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, deben estar alertas acerca de la necesidad de supervisar a los pacientes para determinar la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales de comportamiento, y los demás síntomas descritos anteriormente, así como también la aparición de tendencia suicida, e informar dichos síntomas inmediatamente a los profesionales para el cuidado de la salud. Dicha supervisión debe incluir la observación diaria realizada por las familias y los cuidadores.** Las prescripciones de Quetiapina<sup>(1)</sup> se deben realizar por la cantidad más pequeña de comprimidos consistente con la buena administración del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

#### Evaluación Inicial de Pacientes por Trastorno Bipolar

Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. Por lo general se cree (aunque no se ha establecido en estudios controlados) que tratar un episodio con un antidepresivo solo puede aumentar la probabilidad de la precipitación de un episodio mixto/ maniaco en pacientes con riesgo de trastorno

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711




bipolar. Se desconoce si los síntomas descritos anteriormente representan dicha conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser inicialmente evaluados de manera adecuada para determinar si tienen riesgo de padecer trastorno bipolar; dicha evaluación debe incluir un antecedente psiquiátrico detallado, que incluya los antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar, y depresión.

### ***Hiper glucemia y Diabetes***

La hiper glucemia, en algunos casos extrema y asociada con la cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, se ha informado en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías de la glucosa es complicada debido a la posibilidad de un mayor riesgo basal de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y a la incidencia cada vez mayor de diabetes mellitus en la población general. Dados estos factores de confusión, no se entiende completamente la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las reacciones adversas relacionadas con la hiper glucemia. Sin embargo, estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de las reacciones adversas relacionadas con la hiper glucemia emergente del tratamiento en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. No se encuentran disponibles las estimaciones de riesgo precisas para las reacciones adversas relacionadas con la hiper glucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comienzan con antipsicóticos atípicos deben ser controlados regularmente acerca del posible empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus (por ejemplo obesidad, antecedente familiar de diabetes) que comienzan el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a un análisis de glucosa en sangre en ayunas al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser controlado por síntomas de hiper glucemia incluyendo polidipsia, poliuria,

  
GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
(AstraZeneca S.A.)  
M.N. 12.711



polifagia, y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a un análisis de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió al discontinuar el antipsicótico atípico; sin embargo, algunos pacientes necesitaron continuar con el tratamiento anti-diabético a pesar de la discontinuación de la droga sospechosa.

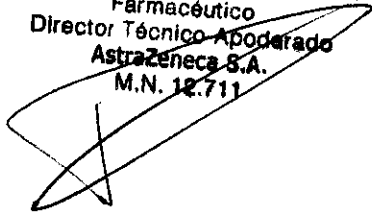
***Síndrome Maligno Neuroléptico (NMS).***

Se ha informado un complejo de síntomas potencialmente fatales a veces denominado Síndrome Maligno Neuroléptico (NMS) en asociación con la administración de drogas antipsicóticas, que incluyen quetiapina. Se han informado casos poco frecuentes de NMS con quetiapina. Las manifestaciones clínicas de NMS son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental, y evidencia de inestabilidad autonómica (presión arterial o pulso irregular, taquicardia, diaforesis, y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir creatina fosfoquinasa elevada, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

La evaluación diagnóstica de pacientes con este síndrome es complicada. Para llegar a un diagnóstico, es importante excluir casos en donde la manifestación clínica incluya tanto una enfermedad médica seria (por ejemplo neumonía, infección sistémica, etc) como signos y síntomas extrapiramidales (EPS) tratados de manera inadecuada o no tratados. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre medicamentosa y patología primaria del sistema nervioso central (SNC).

El tratamiento del NMS debe incluir: 1) discontinuación inmediata de las drogas antipsicóticas y otras drogas no esenciales para la terapia concurrente; 2) tratamiento sintomático intensivo y control médico; y 3) tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante para el cual se encuentran disponibles tratamientos específicos. No existe consenso general sobre los regímenes específicos para el tratamiento farmacológico del NMS.

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



Si un paciente requiere tratamiento con droga antipsicótica después de la recuperación del NMS, la potencial reintroducción de la terapia medicinal debe considerarse cuidadosamente. El paciente debe ser controlado de manera prudente debido a que se han informado recurrencias del NMS.

#### ***Hipotensión Ortostática.***


Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis, probablemente reflejando sus propiedades antagonistas  $\alpha$ 1-adrenérgicas. Se informó síncope en el 0,3% (4/1239) de los pacientes tratados con ETIASSEL XR, en comparación con el 0,3% (2/619) de los tratados con placebo. Se informó síncope en el 1% (28/3265) de los pacientes tratados con Quetiapina<sup>(1)</sup> en comparación con el 0,2% (2/954) de los tratados con placebo.

Quetiapina debe utilizarse con particular precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedente de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que podrían predisponer a los pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos). Si ocurre hipotensión durante la titulación a la dosis blanco, es apropiado volver a la dosis anterior en el cronograma de titulación.

#### ***Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis***

En el estudio clínico y la experiencia posterior a la comercialización, se han informado eventos de leucopenia/ neutropenia relacionados transitoriamente con agentes antipsicóticos atípicos, incluyendo fumarato de quetiapina. La agranulocitosis (incluso casos fatales) también se ha informado.

Los posibles factores de riesgo para leucopenia/ neutropenia incluyen bajo recuento de glóbulos blancos (WBC) preexistente y antecedente de leucopenia/ neutropenia inducido por la droga. Los pacientes con bajo WBC preexistente o antecedente de leucopenia/ neutropenia inducido por la droga deben controlarse el recuento de sangre completo (CBC) con frecuencia durante los primeros meses de la terapia y



GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711

deben discontinuar ETIASEL XR ante el primer signo de una disminución en WBC 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. Los pacientes con neutropenia severa (recuento de neutrófilos absoluto  $<1000/\text{mm}^3$ ) deben discontinuar ETIASEL XR y hacer un seguimiento de su WBC hasta su recuperación ("Ver REACCIONES ADVERSAS")

### ***Enfermedades cardiovasculares***

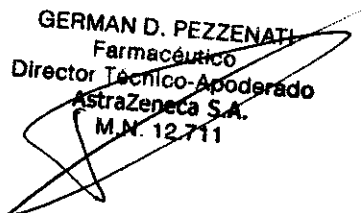
Quetiapina debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares conocidas, u otras condiciones que predisponen a la hipotensión. Quetiapina puede producir hipotensión ortostática, especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis, esto es más frecuente en pacientes de edad avanzada que en pacientes más jóvenes. En estudios clínicos Quetiapina no se asoció con prolongación persistente del intervalo QTc. No obstante, al igual que con otros antipsicóticos, se deberá tener precaución al prescribir *Quetiapina* con fármacos de los cuales se sabe que pueden prolongar el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada.

### ***Disquinesia Tardía.***

Un síndrome de movimientos potencialmente irreversibles, involuntarios, disquinéticos puede desarrollarse en pacientes tratados con drogas antipsicóticas. Si bien la frecuencia del síndrome parece ser más elevada en los pacientes geriátricos, especialmente en las mujeres geriátricas, es imposible confiar en los cálculos de la frecuencia para predecir, al comienzo del tratamiento antipsicótico, qué pacientes probablemente puedan desarrollar el síndrome. Se desconoce si los productos medicinales antipsicóticos difieren en su potencial para causar disquinesia tardía.

Se cree que el riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumenta en la medida que aumenta la duración del tratamiento y

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



la dosis acumulativa total de las drogas antipsicóticas administradas al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque es mucho menos común, después de períodos de tratamiento relativamente breves con dosis bajas.


No existe tratamiento conocido para casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome puede mejorar, de manera parcial o completa, si se discontinúa el tratamiento antipsicótico. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico en sí mismo puede suprimir (o suprimir de manera parcial) los signos y síntomas del síndrome y de ese modo puede posiblemente ocultar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que la supresión sintomática posee en el curso a largo plazo del síndrome.

Dadas estas consideraciones, quetiapina debe prescribirse de manera que con mayor probabilidad minimice la ocurrencia de la disquinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico por lo general debe reservarse para los pacientes que parecen sufrir de una enfermedad crónica que (1) se sabe que responde a las drogas antipsicóticas, y (2) para quienes los tratamientos alternativos, igualmente efectivos pero potencialmente menos nocivos, no se encuentran disponibles o no son apropiados. En pacientes que no requieren tratamiento crónico, debe buscarse la dosis más pequeña y el tratamiento de más corta duración que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de tratamiento continuo debe reevaluarse periódicamente.

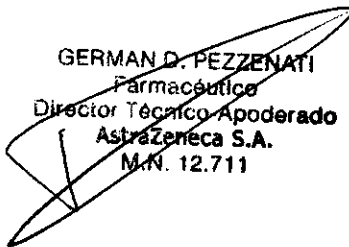
Si los signos y síntomas de la disquinesia tardía aparecen en un paciente tratado con quetiapina, debe considerarse la discontinuación de la droga. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con quetiapina a pesar de la presencia del síndrome.

### **Cataratas.**

Se observó el desarrollo de cataratas en asociación con el tratamiento de quetiapina en estudios crónicos llevados a cabo en perros (Ver " ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - *Toxicología Animal*"). También se han observado cambios de



GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



lentes en pacientes durante el tratamiento a largo plazo con quetiapina, pero no se ha establecido una relación causal con el uso de quetiapina. Sin embargo, la posibilidad de cambios lenticulares no puede excluirse en este momento. Por lo tanto, el examen de lentes mediante métodos adecuados para detectar la formación de cataratas, tales como el examen de lámpara de hendidura u otros métodos apropiadamente sensibles, se recomienda en el inicio del tratamiento o poco después, y en intervalos de 6 meses durante el tratamiento crónico.


### ***Crisis convulsivas.***

Durante estudios clínicos con ETIASSEL XR, las convulsiones ocurrieron en el 0,1% (1/1239) de los pacientes tratados con ETIASSEL XR en comparación con el 0,5% (3/619) de los pacientes tratados con placebo. Durante los estudios clínicos con Quetiapina<sup>(1)</sup>, las convulsiones ocurrieron en el 0,6% (18/2792) de los pacientes tratados con Quetiapina<sup>(1)</sup> en comparación con el 0,2% (1/607) de los pacientes tratados con placebo. De la misma manera que con otros antipsicóticos, el fumarato de quetiapina debe utilizarse cuidadosamente en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que potencialmente disminuyen el umbral de convulsión, por ejemplo, demencia de Alzheimer. Las condiciones que disminuyen el umbral de convulsión pueden ser más frecuentes en una población de 65 años de edad o mayor.

### ***Hipotiroidismo.***

En los estudios clínicos de ETIASSEL XR, el 0,5% (4/806) de los pacientes tratados con ETIASSEL XR vs. el 0% (0/262) de los tratados con placebo experimentó tiroxina libre disminuida y el 2,7% (21/786) de los tratados con ETIASSEL XR vs. el 1,2% (3/256) de los tratados con placebo experimentó aumento de TSH; sin embargo, ningún paciente experimentó una combinación de tiroxina libre disminuida y aumento de TSH clínicamente significativa. Ningún paciente tuvo reacciones de hipotiroidismo. Los estudios clínicos con Quetiapina<sup>(1)</sup> demostraron una disminución relacionada con la dosis en la tiroxina total y libre (T4) de aproximadamente el 20% en el extremo más elevado del rango de dosis terapéutica y alcanzó el máximo en

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



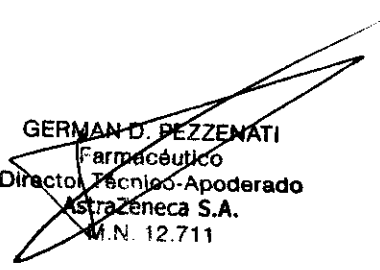
las primeras dos a cuatro semanas de tratamiento y se mantuvo sin adaptación o progresión durante la terapia más crónica. Por lo general, estos cambios no fueron de importancia clínica y la TSH no cambió en la mayoría de los pacientes, tampoco cambiaron los niveles de TBG. En casi todos los casos, la discontinuación del tratamiento con quetiapina se asoció con una reversión de los efectos en la T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento. Aproximadamente el 0,4% (12/2791) de los pacientes tratados con Quetiapina<sup>(1)</sup> experimentaron aumentos de TSH en los estudios de monoterapia. Seis de estos pacientes con aumentos de TSH necesitaron tratamiento tiroideo sustitutivo.

#### ***Elevación de Colesterol y de Triglicéridos.***

En los estudios clínicos de esquizofrenia, los pacientes tratados con ETIASSEL XR tuvieron aumentos desde la admisión en el colesterol medio y en los triglicéridos del 4% y 15%, respectivamente, en comparación con las disminuciones desde la admisión en el colesterol medio y en los triglicéridos del 2% y 6% en los pacientes tratados con placebo. En los estudios clínicos de depresión bipolar, la proporción de pacientes tratados con ETIASSEL XR con un cambio de colesterol y triglicéridos clínicamente significativo fue del 7% y 8% respectivamente, en comparación con el 3% y 8% para los pacientes tratados con placebo. En los estudios clínicos de manía bipolar, la proporción de pacientes tratados con ETIASSEL XR con un cambio de colesterol y triglicéridos clínicamente significativo fue del 7% y 15% respectivamente, en comparación con el 4% y 6% para los pacientes tratados con placebo.

#### ***Elevación de transaminasas.***

Se han informado aumentos asintomáticos, transitorios y reversibles en las transaminasas séricas (principalmente ALT). Las proporciones de pacientes con aumentos de transaminasa de >3 veces los límites superiores del rango de referencia normal en un conjunto de estudios con control de placebo varió entre el 1% y 2% para ETIASSEL XR en comparación con el 2% para placebo. En los estudios clínicos de esquizofrenia, las proporciones de pacientes con aumentos de transaminasa de >3 veces los límites superiores del rango de referencia normal en



GERMAN D. PEZZINATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



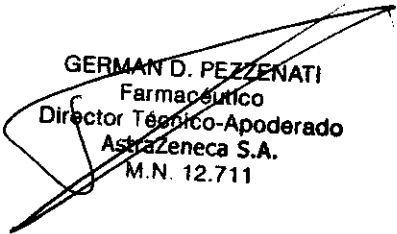
un conjunto de estudios con control de placebo de 3 a 6 semanas fueron aproximadamente del 6% para Quetiapina<sup>(1)</sup> en comparación con el 1% para el placebo. Estos aumentos de la enzima hepática por lo general ocurrieron dentro de las 3 primeras semanas del tratamiento de la droga e inmediatamente regresaron a los niveles previos al estudio con tratamiento continuo con Quetiapina<sup>(1)</sup>.

### **Hiperprolactinemia.**

Durante los estudios clínicos con ETIASSEL XR, ocurrió aumento en los niveles de prolactina en el 6,1% (46/750) de los pacientes tratados con ETIASSEL XR en comparación con el 4% (10/428) de los tratados con placebo. Se observaron mayores niveles de prolactina con quetiapina en estudios de toxicidad en la rata, y estuvieron asociados con un aumento en la neoplasia de la glándula mamaria en ratas. (Ver " ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad"). Experimentos de cultivos de tejido indican que aproximadamente un tercio del cáncer de mamas humano depende de la prolactina *in vitro*, un factor de potencial importancia si la prescripción de estas drogas se contempla en un paciente con cáncer de mamas previamente detectado.

### **Potencial para el Deterioro Motor y Cognitivo.**

La somnolencia fue un evento adverso comúnmente informado en pacientes tratados con quetiapina especialmente durante el período de 3 días de la titulación de la dosis inicial. En estudios de esquizofrenia, se informó somnolencia en el 24,7% de los pacientes que recibieron ETIASSEL XR en comparación con el 10,3% de los pacientes que recibieron placebo. En un estudio clínico de depresión bipolar, la somnolencia (la somnolencia combina los términos del evento adverso de somnolencia y sedación) se informó en el 51,8% de los pacientes que recibieron ETIASSEL XR en comparación con el 12,9% de los pacientes que recibieron placebo. En estudios clínicos de manía bipolar, la somnolencia se informó en el 50,3% de los pacientes que recibieron ETIASSEL XR en comparación con el 11,9% de los pacientes que recibieron placebo.



GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



Debido a que quetiapina tiene el potencial para el deterioro del juicio, pensamiento, o habilidades motoras, los pacientes deben tener precaución con respecto a la realización de actividades que requieran estado de alerta mental, tales como manejar un vehículo motor (incluyendo automóviles) u operar maquinaria peligrosa hasta que estén lo razonablemente seguros de que la terapia con quetiapina no los afecta de manera adversa.

### ***Priapismo***

Se informó un caso de priapismo en un paciente que recibió quetiapina con anterioridad a la introducción en el mercado. Si bien no se ha establecido una relación causal con el uso de quetiapina, se ha informado que otras drogas con efectos bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos inducen el priapismo, y es posible que la quetiapina pueda compartir esta capacidad. El priapismo severo puede requerir intervención quirúrgica.

### ***Regulación de la Temperatura Corporal***

El trastorno de la capacidad corporal para reducir la temperatura corporal central ha sido atribuido a los agentes antipsicóticos. Se aconseja un cuidado apropiado cuando se prescribe ETIASSEL XR para pacientes que experimentarán condiciones que pueden contribuir a un aumento en la temperatura corporal central, por ejemplo ejercicio extenuante, exposición a calor extremo, administración de medicación concomitante con actividad anticolinérgica, o estar sujetos a deshidratación.

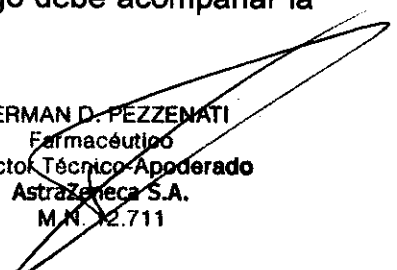
### ***Disfagia***

La aspiración y dismotilidad esofágica han estado asociados con el uso de drogas antipsicóticas. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes geriátricos, en particular en aquellos con demencia de Alzheimer avanzada. ETIASSEL XR y otras drogas antipsicóticas deben utilizarse cuidadosamente en pacientes en riesgo debido a neumonía por aspiración.

### ***Suicidio***

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente en la esquizofrenia y trastorno bipolar; la supervisión minuciosa de los pacientes de alto riesgo debe acompañar la

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Appoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711





terapia medicinal. Las prescripciones de ETIASSEL XR deben ser escritas para la cantidad más pequeña de comprimidos consistente con un buen tratamiento del paciente con el fin de reducir el riesgo de una sobredosis.

En tres estudios clínicos de 6 semanas realizados en pacientes con esquizofrenia (N=951) la incidencia de la idea de suicidio o intento de suicidio emergente del tratamiento fue del 0,6% en pacientes tratados con ETIASSEL XR y 0,9% en pacientes tratados con placebo.

En un estudio clínico de 8 semanas realizados en pacientes con depresión bipolar (N=137 para ETIASSEL XR y 140 para placebo) la incidencia de la idea de suicidio o intento de suicidio emergente del tratamiento fue del 0,7% para ETIASSEL XR y 1,4% para placebo.

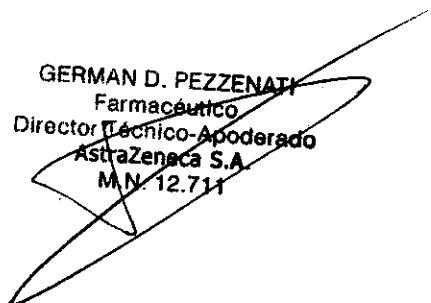
En un estudio clínico de 3 semanas realizados en pacientes con manía bipolar (N=311, 151 para ETIASSEL XR y 160 para placebo) la incidencia de la idea de suicidio o intento de suicidio emergente del tratamiento fue del 1,3% para ETIASSEL XR en comparación con el 3,8% para placebo.

**Uso en Pacientes con Enfermedad Concomitante.**

La experiencia clínica con ETIASSEL XR en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes (Ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLINICA -Farmacocinética") es limitada.

ETIASSEL XR no ha sido evaluado o utilizado de manera considerable en pacientes con un antecedente reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con estos diagnósticos se excluyeron de los estudios clínicos previos a la comercialización. Debido al riesgo de hipotensión ortostática con ETIASSEL XR, se debe tener precaución con los pacientes cardíacos (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



**Reacciones agudas de Abstinencia.**

Los síntomas agudos de abstinencia, tales como náuseas, vómito, e insomnio se han descrito con poca frecuencia después de la discontinuación abrupta de las drogas antipsicóticas atípicas, incluyendo el fumarato de quetiapina. Se aconseja la abstinencia gradual.

**Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción**

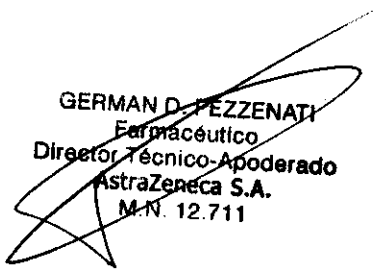
El uso concomitante de Quetiapina con inductores de enzimas hepáticas, tales como Carbamazepina, puede reducir considerablemente la exposición sistémica a Quetiapina. Según la respuesta clínica, puede ser necesario considerar la posibilidad de aumentar la dosis de Quetiapina cuando se la administra concomitantemente con un inductor de enzimas hepáticas.

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

Los riesgos de utilizar ETIASSEL XR en combinación con otras drogas no se han evaluado de manera exhaustiva en estudios sistemáticos. Dados los efectos primarios del SNC de ETIASSEL XR, se debe tener precaución al tomarlo con otras drogas de acción central. Quetiapina potenció los efectos cognitivos y motores del alcohol en un estudio clínico llevado a cabo en sujetos con trastornos psicóticos seleccionados, y las bebidas alcohólicas debieron limitarse mientras se tomaba quetiapina.

Debido a este potencial para inducir hipotensión, ETIASSEL XR puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

ETIASSEL XR puede antagonizar los efectos de los agonistas de levodopa y dopamina.

  
GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



### Fenitoína

La coadministración de quetiapina (250 mg tres veces/ día) y fenitoína (100 mg tres veces/ día) aumentó 5 veces el *clearance* oral medio de quetiapina. Puede requerirse aumentos de las dosis de ETIASSEL XR para mantener el control de los síntomas de la esquizofrenia en pacientes que reciben quetiapina y fenitoína, u otros inductores de la enzima hepática (por ejemplo, carbamacepina, barbituratos, rifampicina, glucocorticoides). Se debe tener precaución si se retira la fenitoína y se reemplaza con un no-inductor (por ejemplo, valproato) (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

sacar no ha y en ARG Tioridazina.

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

### Cimetidina

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

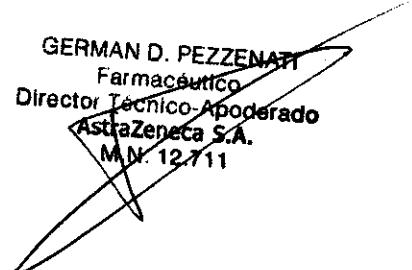
### Inhibidores del P450 3A

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

### Fluoxetina, Imipramina, Haloperidol, y Risperidona

La coadministración de fluoxetina (60 mg una vez por día); imipramina (75 mg dos veces al día), haloperidol (7,5 mg dos veces al día), o risperidona (3 mg dos veces al

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



día) con quetiapina (300 mg dos veces al día) no alteró la farmacocinética estable de quetiapina.

Lorazepam

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

Litio

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

Antipirina

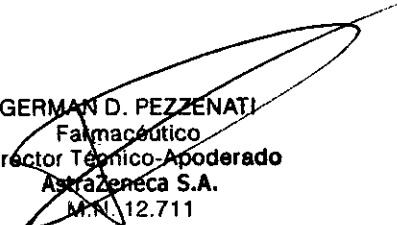
La administración de múltiples dosis diarias de hasta 750 mg/día (en un cronograma de tres veces al día) de quetiapina a sujetos con trastornos psicóticos seleccionados no tuvo efecto clínicamente relevante en el *clearance* de antipirina o recuperación urinaria de los metabolitos de la antipirina. Estos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

**Embarazo.**

Embarazo Categoría C:

No existen estudios adecuados y bien controlados de ETIASSEL XR en mujeres embarazadas. En la literatura publicada limitada, no existieron malformaciones importantes asociadas con la exposición a quetiapina durante el embarazo. En estudios realizados en animales, ocurrió toxicidad embrio-fetal. Quetiapina debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Existen datos publicados limitados sobre el uso de quetiapina para el tratamiento de la esquizofrenia y de otros trastornos psiquiátricos durante el embarazo. En un estudio de observación prospectivo, 21 mujeres expuestas a quetiapina y a otras medicaciones psicoactivas durante el embarazo dieron a luz bebés sin

  
GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
MEX 12.711



malformaciones importantes. Entre otros 42 bebés que nacieron de mujeres embarazadas que utilizaron quetiapina durante el embarazo, no hubo malformaciones importantes informadas (un estudio de 36 mujeres, 6 informes de caso). Debido al número limitado de embarazos expuestos, estos datos posteriores a la comercialización no calculan de manera confiable la frecuencia o la ausencia de resultados adversos.

Cuando las ratas y conejas preñadas fueron expuestas a quetiapina durante la organogénesis, no hubo aumento en la incidencia de malformaciones importantes en los fetos en las dosis de hasta 2,4 veces la dosis máxima recomendada para los seres humanos para la esquizofrenia (MRHD, 800 mg/día sobre una base de mg/ m<sup>2</sup>); sin embargo, hubo evidencia de toxicidad embrio-fetal. En las ratas, las demoras en la osificación esquelética ocurrieron en 0,6 y 2,4 veces la MRHD y en los conejos en 1,2 y 2,4 veces la MRHD. 2,4 veces la MRHD, hubo un aumento de la incidencia de la flexión carpal/ tarsal (anomalía de tejido blando menor) en los fetos de conejas y disminución de peso fetal en ambas especies. La toxicidad materna (disminución del peso corporal y/o muerte) ocurrió en 2,4 veces la MRHD en las ratas y en 0,6-2,4 veces la MRHD (todas las dosis) en las conejas.

En un estudio reproductivo peri/ postnatal en ratas, no se observó ningún efecto relacionado con la droga cuando las madres preñadas fueron tratadas con quetiapina en las dosis de 0,01, 0,12 y 0,24 veces la MRHD.


Sin embargo, en un estudio preliminar peri/ postnatal, hubo aumentos de muerte fetal y de las crías, y disminuciones del peso medio de la camada en 3,0 veces la MRHD.

#### ***Trabajo de Parto y Parto.***

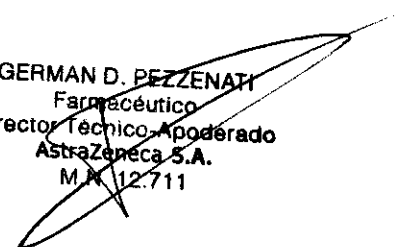
Se desconoce el efecto de ETIASSEL XR en el trabajo de parto y parto en los seres humanos.

#### ***Período de Lactancia.***

ETIASSEL XR se excretó en la leche humana. Se debe tener precaución cuando se administra ETIASSEL XR a una mujer en período de lactancia.



GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.A. 12.711



En informes de caso publicados, el nivel de quetiapina en la leche materna se extendió de indetectable a 170 µg/l. La dosis infantil estimada se extendió de 0,09% a 0,43% de la dosis maternal ajustada por el peso. De acuerdo con un número limitado (N=8) de pares de madres/bebés, las dosis diarias para bebés calculadas se extiende de menos de 0,01 mg/kg (en una dosis diaria materna de hasta 100 mg de quetiapine) a 0,1 mg/kg (una dosis diaria materna de hasta 400 mg).

**Uso Pediátrico.**

No se ha establecido la seguridad y efectividad de ETIASSEL XR en pacientes pediátricos.

**Uso Geriátrico.**

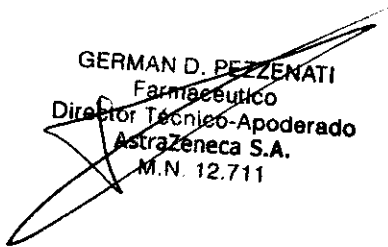
Sesenta y ocho pacientes en estudios clínicos con ETIASSEL XR tenían 65 años de edad o más. En general, no hubo indicación de alguna tolerabilidad diferente de ETIASSEL XR en los pacientes geriátricos en comparación con los adultos más jóvenes. Sin embargo, la presencia de factores que podrían disminuir el *clearance* farmacocinético aumenta la respuesta farmacodinámica al ETIASSEL XR o causa ortostasis o tolerancia más pobre, debe conducir a la consideración de una menor dosis inicial, a una titulación más lenta, y a un cuidadoso control durante el período de dosificación inicial en los pacientes geriátricos. El *clearance* plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30% a 50% en los pacientes geriátricos en comparación con los pacientes más jóvenes (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN-Dosificación en Poblaciones Especiales y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLINICA -Farmacocinética")

**Deterioro Renal.**

La experiencia clínica con ETIASSEL XR en pacientes con deterioro renal (Ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLINICA - Farmacocinética") es limitada.

**Deterioro Hepático.**

Si bien quetiapina es extensivamente metabolizada por el hígado, se esperan niveles plasmáticos más altos en la población hepáticamente deteriorada, y puede



GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



necesitarse un ajuste de la dosificación (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLINICA -Farmacocinética")

***Abuso y dependencia de la droga***

ETIASSEL XR no ha sido sistemáticamente estudiado en animales o humanos debido a su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Si bien los estudios clínicos no revelaron ninguna tendencia por cualquier comportamiento de búsqueda de droga, estas observaciones no fueron sistemáticas y no es posible predecir sobre la base de esta experiencia limitada el grado en que una droga activa del SNC será mal utilizada, desviada y/o abusada una vez que sea comercializada. Por consiguiente, los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente con respecto a un antecedente de abuso de drogas, y dichos pacientes deben ser observados rigurosamente por signos de mal uso o abuso de ETIASSEL XR, (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumentos en la dosis, comportamiento de búsqueda de droga).

***Efecto sobre la capacidad para conducir un vehículo y operar maquinaria***

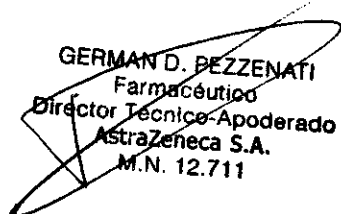
Dado que ETIASSEL XR® puede ocasionar somnolencia, se deberá aconsejar precaución a los pacientes que operen maquinaria peligrosa, incluidos los automotores.

**REACCIONES ADVERSAS**

***Experiencia en Estudios Clínicos.***

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, los porcentajes de reacciones adversas en los estudios clínicos de una droga no pueden compararse directamente con los porcentajes en los estudios clínicos de otra droga y pueden no reflejar los porcentajes observados en la práctica.

La información que se encuentra a continuación deriva de una base de datos del estudio clínico para ETIASSEL XR que consiste en 1239 pacientes expuestos a ETIASSEL XR para el tratamiento de la esquizofrenia, y trastorno bipolar, incluyendo manía bipolar en estudios con control de placebo. Esta experiencia corresponde



GERMAN D. PEZZINATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



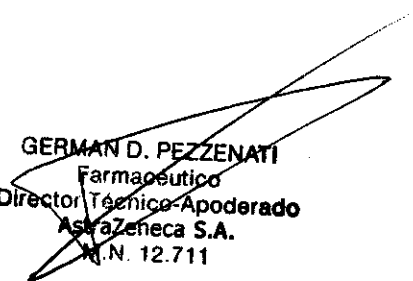
aproximadamente a 143,1 paciente-años. Las reacciones adversas fueron evaluadas mediante la recolección de reacciones adversas, resultados de exámenes físicos, signos vitales, pesos corporales, análisis de laboratorio, y resultados de ECG.

Las reacciones adversas durante la exposición se obtuvieron mediante la investigación general y fue registrada por investigadores clínicos que utilizan terminología de su propia elección. En consecuencia, no es posible proporcionar un cálculo significativo de la proporción de individuos que experimentaron reacciones adversas sin primero agrupar los tipos similares de reacciones en un número más pequeño de categorías estandarizadas de eventos. En las tablas y planillas que figuran a continuación, se ha utilizado terminología MedDRA estándar para clasificar las reacciones adversas informadas.

Las frecuencias establecidas de reacciones adversas representan la proporción de individuos que experimentaron, al menos una vez, un evento adverso emergente del tratamiento del tipo enumerado. Se consideró que un evento es emergente del tratamiento si ocurría por primera vez o empeoraba mientras recibía terapia luego de la evaluación basal.

*Reacciones Adversas Asociadas con la Discontinuación del Tratamiento en Estudios a Corto Plazo con Control de Placebo.*

No hubo diferencia en la incidencia y tipo de reacciones adversas asociadas con la discontinuación (6,4% para ETIASSEL XR vs. 7,5% para placebo) en un conjunto de estudios controlados de esquizofrenia. En un estudio clínico único realizado en pacientes con depresión bipolar, el 13% de los pacientes tratados con ETIASSEL XR discontinuó debido a la reacción adversa en comparación con el 4% de los pacientes tratados con placebo. En un estudio clínico único en pacientes con manía bipolar, el 4,6% de los pacientes tratados con ETIASSEL XR discontinuó debido a reacciones adversas en comparación con el 8,1% de los pacientes tratados con placebo.

  
GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
N.N. 12.711





Reacciones Adversas que Ocurrieron en una Incidencia del 5% o más entre los Pacientes Tratados con ETIASSEL XR en Estudios a Corto Plazo con Control de Placebo.

La Tabla 2 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de las reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron durante la terapia aguda de esquizofrenia (hasta 6 semanas) en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con ETIASSEL XR (dosis que varían de 300 a 800 mg/día) cuando la incidencia en pacientes tratados con ETIASSEL XR fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo.

**Tabla 2. Incidencia de Experiencias Adversas Emergentes del Tratamiento en Estudios Clínicos con Control de Placebo de 6 Semanas para el Tratamiento de la Esquizofrenia.**

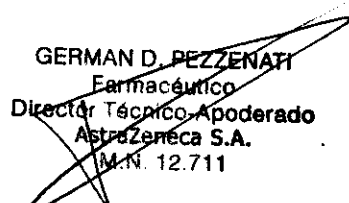
Sistema Orgánico / Término Preferido	ETIASSEL XR (n=951)	PLACEBO (n=319)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>		
Boca Seca	12%	1%
Constipación	6%	5%
Dispepsia	5%	2%
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>		
Somnolencia <sup>2</sup>	25%	10%
Mareos	10%	4%
<b>Trastornos Vasculares</b>		
Hipotensión ortostática	7%	5%

<sup>1</sup> Las reacciones para las cuales la incidencia de ETIASSEL XR fue igual al, o menor que el, placebo no se enumeran en la tabla, pero incluían lo siguiente: dolor de cabeza, insomnio, y náuseas.

<sup>2</sup> La somnolencia combina los términos de eventos adversos de somnolencia y sedación.

En estos estudios, las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas con el uso de ETIASSEL XR (incidencia del 5% o mayor) y observadas en un

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711




porcentaje con ETIASSEL XR al menos dos veces las del placebo fueron somnolencia (25%), boca seca (12%), mareos (10%), y dispepsia (5%).

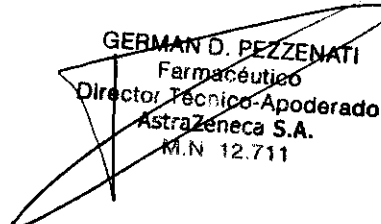
La Tabla 3 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de las reacciones adversas que ocurrieron en el tratamiento durante la terapia aguda de depresión bipolar (hasta 8 semanas) en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con ETIASSEL XR 300 mg/día en la cual la incidencia en los pacientes tratados con ETIASSEL XR fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo.

**Tabla 3. Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento en un Estudio Clínico con Control de Placebo de 8 Semanas para el Tratamiento de la Depresión Bipolar**

Sistema Corporal/ Término Preferido	ETIASSEL XR (n=137)	PLACEBO (n=140)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>		
Boca seca	37%	7%
Constipación	8%	6%
Dispepsia	7%	1%
<b>Trastornos Generales y condiciones del lugar de administración</b>		
Fatiga	6%	2%
<b>Investigaciones</b>		
Aumento de Peso	7%	1%
<b>Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición</b>		
Aumento del Apetito	12%	6%
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>		
Somnolencia <sup>2</sup>	52%	13%
Mareos	13%	11%

<sup>1</sup> Las reacciones para las cuales la incidencia de ETIASSEL XR fue igual o menor que el placebo no se enumeran en la tabla, pero incluyeron las siguientes: dolor de cabeza e insomnio

<sup>2</sup> La somnolencia combina los términos de eventos adversos de somnolencia y sedación

  
 GERMAN D. PEZZINATI  
 Farmacéutico  
 Director Técnico-Apoderado  
 AstraZeneca S.A.  
 M.N. 12.711



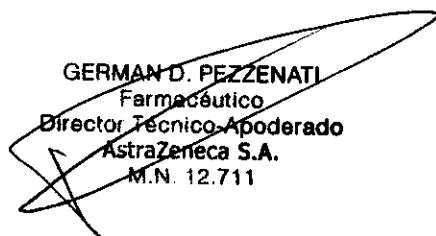
En estos estudios, las reacciones adversas más comúnmente observadas se asociaron con el uso de ETIASSEL XR (incidencia de 5% o mayor) y se observaron en una proporción en ETIASSEL XR de por lo menos el doble de las del placebo fueron la somnolencia (52%), boca seca (37%), aumento de apetito (12%), aumento de peso (7%), dispepsia (7%) y fatiga (6%)

La Tabla 4 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de las reacciones adversas que emergieron del tratamiento que ocurrieron durante la terapia aguda de manía bipolar (hasta 3 semanas) en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con ETIASSEL XR (rango de dosis de 400 a 800 mg/día) en la cual la incidencia en los pacientes tratados con ETIASSEL XR fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo.

**Tabla 4: Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento en Estudios Clínicos con Control de Placebo de 3 Semanas para el Tratamiento de la Manía Bipolar**

<b>Sistema Corporal/ Término Preferido</b>	<b>ETIASSEL XR (n=151)</b>	<b>PLACEBO (n=160)</b>
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>		
Boca seca	34%	7%
Constipación	10%	3%
Dispepsia	7%	4%
<b>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</b>		
Fatiga	7%	4%
<b>Investigaciones</b>		
Aumento de Peso	7%	1%
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>		
Somnolencia <sup>2</sup>	50%	12%
Mareos	10%	4%
Disartria	5%	0%

GERMAN D. PEZZENATI  
 Farmacéutico  
 Director Técnico Apoderado  
 AstraZeneca S.A.  
 M.N. 12.711




Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediáticos		
Congestión Nasal	5%	1%

<sup>1</sup> Las reacciones para las cuales la incidencia de ETIASSEL XR fue igual o menor que el placebo no se enumeran en la tabla, pero incluyeron las siguientes: dolor de cabeza.

<sup>2</sup> La somnolencia combina los términos de eventos adversos de somnolencia y sedación

En estos estudios, las reacciones adversas más comúnmente observadas se asociaron con el uso de ETIASSEL XR (incidencia de 5% o mayor) y se observaron en una proporción en ETIASSEL XR de por lo menos el doble de las del placebo fueron somnolencia (50%), boca seca (34%), mareos (10%), constipación (10%), aumento de peso (7%), disartria (5%) y congestión nasal (5%)

Reacciones Adversas que Ocurrieron en una Incidencia del 5% o más entre los Pacientes Tratados con ETIASSEL XR en Estudios a Largo Plazo, con Control de Placebo


En un estudio con control de placebo a más plazo largo, los pacientes adultos con esquizofrenia que permanecieron clínicamente estable con ETIASSEL XR durante el tratamiento abierto durante al menos 4 meses se randomizaron para recibir placebo (n=103) o continuar con su terapia de ETIASSEL XR actual (n=94) durante hasta 12 meses de observación por posibles recidivas, las reacciones adversas informadas generalmente concordaron con las informadas en los estudios a corto plazo con placebo. El insomnio (8,5%) y el dolor de cabeza (7,4%) fueron los únicos eventos adversos informados por 5% o más pacientes.

Reacciones Adversas que ocurrieron en <5% de los pacientes y fueron consideradas relacionadas con la droga (incidencia mayor que el placebo y consistente con la farmacología conocida de la clase de droga) en orden de frecuencia decreciente:

Aumento de la frecuencia cardiaca, hipotensión, aumento de peso, temblor, acatisia, aumento del apetito, visión borrosa, mareo postural, pirexia, disartria, distonia, sialorrea, síncope, disquinesia tardía, disfagia, leucopenia, y rash.

Reacciones Adversas que han estado asociadas con el uso de Quetiapina<sup>(1)</sup> y no están enumeradas en ningún otro lado más que en la indicación.

GERMAN D. PEZZENATI  
 Farmacéutico  
 Director Técnico-Apoderado  
 AstraZeneca S.A.  
 M.N. 12.711




Reacción anafiláctica, edema periférico, rinitis, eosinofilia, hipersensibilidad, aumentos de los niveles de gamaglutamiltransferasa y síndrome de pierna inquieta.


Síntomas Extrapiramidales

*Efecto de clase:* Los síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, que a veces avanza hacia a la tensión de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Aunque estos síntomas pueden ocurrir con dosis bajas, ocurren más frecuentemente y con mayor severidad alta potencia y con dosis mayores de las drogas antipsicóticas de primera generación. Un aumento del riesgo de distonía aguda se observa en los hombres y grupos etarios más jóvenes.

Se utilizaron cuatro métodos para medir el EPS: (1) puntuación total Simpson-Angus (cambio medio desde la admisión) que evalúa el parkinsonismo y la acatisia, (2) la Puntuación de Evaluación Global de la Escala de Clasificación de Acatisia de Barnes (BARS), (3) la incidencia de las quejas espontáneas de EPS (acatisia, acinesia, rigidez en rueda dentada, síndrome extrapiramidal, hipertonía, hipocinesia, rigidez de cuello y temblor), y (4) uso de medicamentos anticolinérgicos para tratar el EPS emergente.

En los estudios clínicos con control de placebo con quetiapina, utilizando dosis de hasta 800 mg por día, la incidencia de cualquier reacción adversa potencialmente relacionada con el EPS fue del 8% al 11% para quetiapina y del 4% al 11% para el placebo.

En los estudios clínicos con control de placebo de tres grupos para el tratamiento de la esquizofrenia, utilizando dosis entre 300 mg y 800 mg de ETIASSEL XR, la incidencia de cualquier reacción adversa potencialmente relacionada con el EPS fue del 8% para ETIASSEL XR y del 8% para ETIASSEL XR (sin evidencia de estar relacionado con la dosis) y del 5% en el grupo tratado con placebo. En estos estudios, la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo acatisia,

  
GERMAN D. PEZZINATI  
Farmacéutico  
Directivo Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



trastorno extrapiramidal, temblor, disquinesia, distonía, agitación, y rigidez muscular) fue por lo general baja y no excedió el 3% para ningún grupo de tratamiento.

Al finalizar el tratamiento, el cambio medio desde la admisión en la puntuación total SAS y en la puntuación de Evaluación Global BARS fue similar entre los grupos de tratamiento. El uso de medicamentos anticolinérgicos concomitantes no fue frecuente y fue similar entre los grupos de tratamiento. La incidencia de los síntomas extrapiramidales fue consistente con la observada con el perfil de Quetiapina<sup>(1)</sup> en pacientes con esquizofrenia.

En un estudio clínico con control de placebo para el tratamiento de la depresión bipolar que utilizó 300 mg de ETIASSEL XR, la incidencia de cualquier reacción adversa potencialmente relacionada con EPS fue del 4,4% para ETIASSEL XR y 0,7% en el grupo que recibió placebo. En este estudio, la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo, acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, distonía, hipertensión) no excedió el 1,5% para ninguna reacción adversa individual.

En un estudio clínico con control de placebo para el tratamiento de la manía bipolar que utilizó el rango de dosis de 400-800 mg/día de ETIASSEL XR, la incidencia de cualquier reacción adversa potencialmente relacionada con EPS fue de 6,6% para ETIASSEL XR y 3,8% en el grupo que recibió placebo. En este estudio, la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo, acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, distonía, inquietud y rigidez de la rueda dentada) no excedió 2,0% para ninguna reacción adversa.

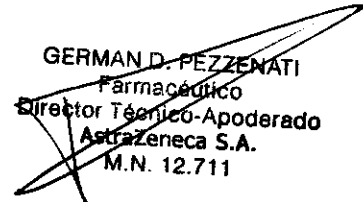
### Signos Vitales y Estudios de Laboratorio.

#### *Cambios en los Signos Vitales:*

Quetiapina está asociada con la hipotensión ortostática [ver *Advertencias y Precauciones* (5.5)].

#### *Aumento de Peso:*

En los estudios clínicos de esquizofrenia con ETIASSEL XR, las proporciones de pacientes que cumplieron con un criterio de aumento de peso de  $\geq 7\%$  de peso



GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



corporal fueron del 10% para ETIASSEL XR en comparación con el 5% para el placebo. En los estudios de esquizofrenia las proporciones de pacientes que cumplieron con un criterio de aumento de peso de  $\geq 7\%$  de peso corporal se compararon en un conjunto de cuatro estudios clínicos con control de placebo de 3 a 6 semanas, revelando una mayor incidencia, estadísticamente significativa, de aumento de peso para Quetiapina<sup>(1)</sup> (23%) en comparación con el placebo (6%). En el estudio clínico de depresión bipolar con ETIASSEL XR, las proporciones de pacientes que cumplieron con un criterio de peso de  $\geq 7\%$  de peso corporal fueron del 8,2% para ETIASSEL XR en comparación con el 0,8% para el placebo. En el estudio clínico de manía aguda con ETIASSEL XR, las proporciones de pacientes que cumplieron con un criterio de peso de  $\geq 7\%$  de peso corporal fueron del 5,1% para ETIASSEL XR en comparación con el 0% para el placebo.

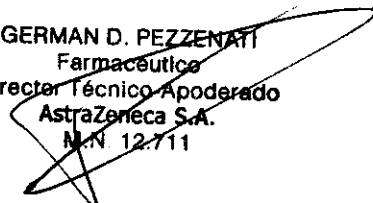
*Cambios de Laboratorio:*

Una evaluación de la experiencia previa a la comercialización para Quetiapina<sup>(1)</sup> sugirió que está asociado con aumentos asintomáticos en ALT y aumentos tanto en el colesterol total como en los triglicéridos (Ver " ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Hipotensión Ortostática"). En los estudios clínicos post-comercialización se han observado aumentos en el colesterol total (predominantemente colesterol LDL).

En los estudios clínicos de monoterapia con control de placebo de ETIASSEL XR de tres grupos, entre los pacientes con un recuento basal de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , la incidencia de al menos una ocurrencia de recuento de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/L$  fue 1,5% en los pacientes tratados con ETIASSEL XR y 1,5% para Quetiapina<sup>(1)</sup>, en comparación con el 0,8% en los pacientes tratados con placebo.

En los estudios clínicos de monoterapia con control de placebo que involucraron a 3368 pacientes que recibieron fumarato de quetiapina y a 1515 que recibieron placebo, la incidencia de al menos una ocurrencia de recuento de neutrófilos  $< 1,0 \times 10^9/L$  entre pacientes con un recuento normal de neutrófilos en la admisión y al menos una medida disponible de laboratorio de seguimiento disponible fue de 0,3%

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
N.º 12.711



(10/2967) en los pacientes tratados con quetiapina, comparada con 0,1% (2/1349) en los pacientes tratados con placebo.

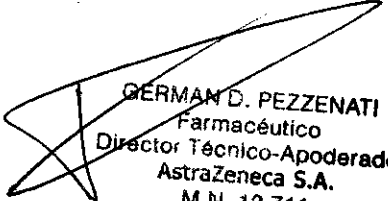
Los pacientes con recuento bajo de glóbulos blancos preexistente o antecedente de leucopenia/ neutropenia inducidos por la droga deben hacerse supervisiones del recuento de sangre completo (CBC) con frecuencia durante los primeros meses de terapia y deben discontinuar ETIASSEL XR ante el primer signo de una declinación en WBC en ausencia de otros factores causantes (Ver “ ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – *Elavación de las transaminasas*”)

#### *Cambios en el ECG*

El 3,9% de los pacientes tratados con ETIASSEL XR, y el 3,4% de los pacientes tratados con placebo tuvieron taquicardia (>120 latidos por minuto) en algún momento durante los estudios clínicos. ETIASSEL XR estuvo asociado con un aumento medio en la frecuencia cardiaca, que se evaluó por ECG, de 7 latidos por minuto en comparación con una disminución media de 1 latido por minuto para el placebo. Esto es consistente con las frecuencias de Quetiapina<sup>(1)</sup>. La incidencia de las reacciones adversas de taquicardia fue del 3% para ETIASSEL XR en comparación con el 1% para el placebo. El uso de Quetiapina<sup>(1)</sup> se asoció con un aumento medio en la frecuencia cardiaca, que se evaluó por ECG, de 7 latidos por minuto en comparación con un aumento medio de 1 latido por minuto entre los pacientes tratados con placebo. La ligera tendencia a la taquicardia puede estar relacionada con el potencial de quetiapina para inducir cambios ortostáticos (Ver “ ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - *Hipotensión Ortostática*”).

#### ***Experiencia Post-Comercialización***

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso posterior a la aprobación de Quetiapina<sup>(1)</sup>. Debido a que estas reacciones son informadas de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular correctamente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

  
GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711





Las reacciones adversas informadas desde la introducción en el mercado que estuvieron transitoriamente relacionadas con la terapia de Quetiapina<sup>(1)</sup> incluyen: reacción anafiláctica y piernas inquietas.

Otras reacciones adversas informadas desde la introducción en el mercado, que estuvieron transitoriamente relacionadas con la terapia de Quetiapina<sup>(1)</sup>, pero no estuvieron necesariamente relacionadas de manera causal, incluyen las siguientes: agranulocitosis, miocardiopatía, hiponatremia, miocarditis, rabdomiólisis, síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH), y síndrome de Stevens-Johnson (SJS).

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

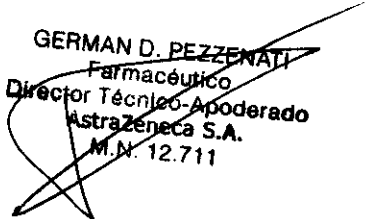
### ***Experiencia en Seres Humanos.***

En estudios clínicos, se ha informado sobrevida en sobredosis agudas de hasta 30 gramos de quetiapina. La mayoría de los pacientes que tuvieron una sobredosis no experimentaron eventos adversos o se recuperaron completamente de los eventos informados. Se ha informado muerte en un estudio clínico luego de una sobredosis de 13,6 gramos de quetiapina sola. En general, los signos y síntomas informados fueron aquellos que resultaron de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos de la droga, por ejemplo, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión. Los pacientes con enfermedad cardiovascular severa pre-existente pueden tener un mayor riesgo de los efectos de una sobredosis (Ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - *Síndrome Maligno Neuroléptico*"). Un caso, que consistió en una sobredosis calculada de 9600 mg, se asoció con hipocaliemia y bloqueo cardíaco de primer grado. En la experiencia post-comercialización, han habido informes muy poco frecuentes de sobredosis de Quetiapina<sup>(1)</sup> solo que causen muerte, coma, o prolongación de QTc.

### ***Tratamiento de la Sobredosis.***

En caso de una sobredosis aguda, establecer y mantener una vía respiratoria y asegurar una adecuada oxigenación y ventilación. Se debe considerar el lavado

GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



gástrico (después de la intubación, si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado junto con un laxante. La posibilidad de obnubilación, convulsión o reacción distónica de la cabeza o cuello luego de la sobredosis puede crear un riesgo de aspiración con émesis inducida. El monitoreo cardiovascular debe comenzar inmediatamente y debe incluirse el monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias. Si se administra la terapia antiarrítmica, la disopiramida, procainamida y quinidina acarrear un peligro teórico de efectos aditivos que prolongan el QT cuando se administran a pacientes con sobredosis aguda de ETIASSEL XR. De manera similar es razonable esperar que las propiedades bloqueadoras  $\alpha$ -adrenérgicas del bretilio podrían ser adictivas para aquellas de quetiapina, causando una hipotensión problemática.

No existe antídoto específico para ETIASSEL XR. Por lo tanto, deben establecerse medidas de respaldo apropiadas. Debe considerarse la posibilidad de la inclusión de múltiples drogas. La hipotensión y el colapso circulatorio deben ser tratados con medidas apropiadas tales como líquidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos (no deben utilizarse epinefrina y dopamina, ya que la estimulación  $\beta$  puede empeorar la hipotensión en la posición de bloqueo  $\alpha$  inducido por quetiapina). En casos de síntomas extrapiramidales severos, debe administrarse un medicamento anticolinérgico. Una rigurosa supervisión y monitoreo médico deben continuarse hasta la recuperación del paciente.

Debe mantenerse estrecho control médico hasta que el paciente se recupere.

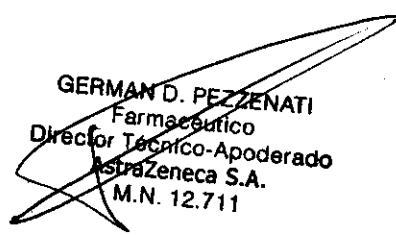
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología:

Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

### **MODO DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 30°C.

  
GERMAN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711



**PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

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

**“MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

**Quetiapina <sup>(1)</sup> se refiere en todo el texto a Seroquel<sup>®</sup> Comprimidos de quetiapina de liberación inmediata**

**ETIASSEL XR<sup>®</sup> y Seroquel<sup>®</sup> son marcas registras del grupo de compañías AstraZeneca.**


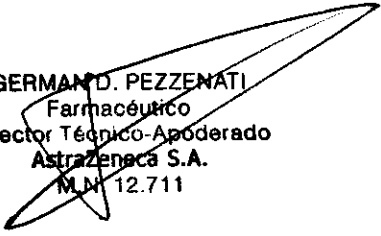
**ETIASSEL XR<sup>®</sup> es un producto protegido por patente, propiedad de AstraZeneca.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud .  
Certificado Nº. 54.730

Elaborado en ASTRAZENECA UK Ltd., Reino Unido  
AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Bs. As.  
Tel: 0800 333 1247  
Director Técnico: Dr. Germán D. Pezzenati – Farmacéutico.

Fecha de última revisión Enero 2009 ( FDA –NDA 22-047- Revisión 10/2008)

**Disposición ANMAT Nro.**

  
  
GERMÁN D. PEZZENATI  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711