



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12835-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 20 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-014634-16-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014634-16-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BIATRIX XR / QUETIAPINA FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, QUETIAPINA FUMARATO 50 mg – 200 mg – 300 mg – 400 mg, aprobada por Certificado N° 53.276.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BALIARDA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BIATRIX XR / QUETIAPINA FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, QUETIAPINA FUMARATO 50 mg – 200 mg – 300 mg – 400 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-25757008-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-25757292-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.276, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014634-16-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.20 09:05:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.20 09 05:33 -0300'



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto

BIATRIX XR 50

BIATRIX XR 200

BIATRIX XR 300

BIATRIX XR 400

QUETIAPINA 50 / 200 / 300/ 400 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

FORMULA:

- Biatrix XR 50

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Quetiapina fumarato 57,57 mg

(equivalente a 50,00 mg de Quetiapina)

Excipientes: lactosa monohidrato 197 mg, celulosa microcristalina 84,4 mg, povidona 16,85 mg, oxido de polietileno 375 mg, estearato de magnesio 20 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 4,24 mg, talco 8,52 mg, dióxido de titanio 4,26 mg, polietilenglicol 6000 2,13 mg, propilenglicol 2,21 mg, oxido férrico rojo 0,085 mg, oxido férrico amarillo 0,199 mg.

- Biatrix XR 200

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Quetiapina fumarato 230,27 mg

(equivalente a 200,00 mg de Quetiapina)

Excipientes: lactosa monohidrato 76,10 mg, celulosa microcristalina 32,60 mg, povidona 16,85 mg, oxido de polietileno 375 mg, estearato de magnesio 20 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 4,26 mg, talco 8,52 mg, dióxido de titanio 4,26 mg, polietilenglicol 6000 2,13 mg, propilenglicol 2,21 mg, oxido férrico amarillo 0,284 mg.

- Biatrix XR 300

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Quetiapina fumarato 345,40 mg

(equivalente a 300,00 mg de quetiapina base)

Excipientes: povidona 16,86 mg, oxido de polietileno 368,6 mg, estearato de magnesio 20 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 4,3 mg, talco 8,6 mg, dióxido de titanio 4,3 mg, polietilenglicol 6000 2,15 mg, propilenglicol 2,23 mg, oxido férrico amarillo 0,072 mg.

- Biatrix XR 400

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Quetiapina fumarato 460,54 mg

(equivalente a 400,00 mg de Quetiapina)

ALEJANDRO SARAFÓGLI

Apoderado

IF-2017-25757008-APN-DERM#ANMAT

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matricula N° 12627

página 1 de 20



BALIARDA S.A.

Excipientes: povidona 17,04 mg, oxido de polietileno 403,46 mg, estearato de magnesio 20 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 5,17 mg, talco 10,35 mg, dióxido de titanio 5,17 mg, polietilenglicol 6000 2,59 mg, propilenglicol 2,68 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antipsicótico (Código ATC: N05AH04).

INDICACIONES:

Adolescentes de 13 a 17 años

Tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV).

Adultos mayores de 18 años

Tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV).

Tratamiento del trastorno bipolar:

- para el tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar I (DSM IV), tanto como monoterapia, como terapia adjunta con divalproato de sodio o litio.
- para el tratamiento agudo de los episodios depresivos en el trastorno bipolar (DSM IV).
- para el mantenimiento de pacientes con trastorno bipolar I como terapia adjunta con divalproato de sodio o litio.

Tratamiento adjunto con antidepresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor (DSM IV).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción: el mecanismo de acción de quetiapina en el tratamiento de la esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor, es desconocido. Sin embargo, su eficacia en esquizofrenia puede estar mediada por una combinación del antagonismo de los receptores de dopamina (D_2) y serotonina tipo 2A ($5HT_{2A}$). El metabolito activo de quetiapina, N-desalquil quetiapina (norquetiapina), actúa de forma similar sobre los receptores D_2 , pero presenta una mayor actividad sobre los receptores $5HT_{2A}$ que quetiapina. La eficacia de quetiapina en la depresión bipolar y el trastorno depresivo mayor puede ser explicada parcialmente por la alta afinidad y un potente efecto inhibitor que norquetiapina ejerce en el transportador de noradrenalina.

El antagonismo sobre otros receptores diferentes a los dopaminérgicos y serotoninérgicos con afinidades similares o mayores, puede explicar algunos de los otros efectos de quetiapina y norquetiapina: el antagonismo sobre los receptores de histamina H_1 puede explicar la somnolencia, el antagonismo sobre los receptores adrenérgicos α_1, β puede explicar la hipotensión ortostática y el antagonismo de los receptores muscarínicos M_1 puede explicar los efectos anticolinérgicos.

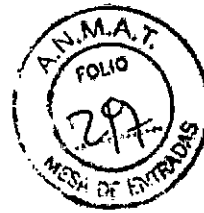
FARMACODINAMIA:

Quetiapina y norquetiapina, interaccionan con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Muestran afinidad por los receptores de dopamina (D_1 y D_2), serotonina ($5HT_{1A}$, $5HT_{2A}$), histamina H_1 y receptores muscarínicos M_1 y adrenérgicos α_1, β y α_2 . No presentan una afinidad apreciable por los receptores de

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apodado

IF-2017-2575206-APN-DERM#ANMAT
Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



BALIARDA S.A.

benzodiazepinas. Quetiapina a diferencia de norquetiapina, no presenta actividad considerable sobre los receptores muscarínicos M_1 .

FARMACOCINÉTICA:

Absorción: luego de la administración de la formulación de liberación prolongada, la C_{max} se alcanza a las 6 horas de la toma. La biodisponibilidad en el estado estacionario obtenida con dicha formulación es equivalente a la obtenida con la formulación de liberación inmediata, administrada en dosis divididas, dos veces al día. La C_{max} y el ABC en el estado estacionario de norquetiapina fueron 21-27% y 46-56%, respectivamente, de lo observado para quetiapina. La toma conjunta con un alimento rico en grasas (aproximadamente 800 a 1000 calorías) reduce la C_{max} y el ABC aproximadamente un 44-52% y un 20-22%, respectivamente, para los comprimidos de 50 mg y 300 mg. En comparación, una comida ligera (aproximadamente 300 calorías) no tuvo un efecto significativo sobre la C_{max} o el ABC de quetiapina.

Distribución: el volumen de distribución aparente es de 10 ± 4 l/kg, indicando una amplia distribución en el organismo. La unión a proteínas plasmáticas es del 83% aproximadamente. *In vitro*, quetiapina no afectó la unión de warfarina o diazepam a la albúmina plasmática humana. A su vez, ni warfarina ni diazepam alteraron la unión de quetiapina.

La concentración plasmática de quetiapina y norquetiapina, después de la administración de dosis múltiples de quetiapina de hasta 800 mg diarios, en dosis divididas, es proporcional a la dosis diaria total, y su acumulación es predecible en el régimen de dosis múltiple. La concentración en el estado estacionario se alcanza dentro de los 2 días posteriores al inicio del tratamiento.

Metabolismo: quetiapina sufre un extenso metabolismo hepático. Los principales metabolitos de quetiapina, farmacológicamente inactivos, son productos de sulfoxidación y oxidación. Estudios *in vitro* usando microsomas hepáticos humanos indicaron que CYP3A4 es la principal isoenzima involucrada en el metabolismo de quetiapina a su principal metabolito inactivo, el sulfóxido y en el metabolismo de su metabolito activo norquetiapina.

Eliminación: con posterioridad a la administración de una dosis oral única de ^{14}C -quetiapina, aproximadamente el 73% y el 20% de la radioactividad administrada se recuperó en orina y heces, respectivamente. Menos del 1% de la dosis administrada fue excretada sin cambios, indicando que la droga es altamente metabolizada. La fracción de dosis promedio de quetiapina libre y su principal metabolito excretada en orina es <5%. La vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 7 horas para quetiapina y de aproximadamente 12 horas para norquetiapina.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: el clearance oral promedio de quetiapina disminuyó aproximadamente un 25% en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min/1,73 m²) pero su concentración plasmática se mantuvo dentro del rango observado en voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: luego de la administración de quetiapina a un pequeño número de pacientes con insuficiencia hepática (n=8), su clearance disminuyó aproximadamente un 30%, en comparación con IF-2017-25757008-APN-DERM#ANMAT

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

página 3 de 20



BALIARDA S.A.

voluntarios sanos. En 2 de los 8 pacientes, el ABC y la C_{max} fueron 3 veces mayor, en comparación con voluntarios sanos.

Pacientes de edad avanzada: en pacientes ≥ 65 años, el clearance promedio de quetiapina fue un 40% inferior al observado en adultos jóvenes.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Adolescentes de 13 a 17 años

Tratamiento de la esquizofrenia:

La dosis inicial recomendada es de 50 mg/día, en una toma diaria por la noche. La dosis podrá incrementarse a 100 mg al 2° día y posteriormente, a incrementos de 100 mg/día hasta alcanzar 400 mg al 5° día. El rango de dosis recomendado es de 400-800 mg/día. Dosis superiores a 800 mg/día no han sido evaluadas.

Duración del tratamiento: la eficacia de la formulación de liberación prolongada de quetiapina en pacientes adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia, fue establecida en un estudio de 6 semanas de duración.

Adultos mayores de 18 años

Tratamiento de la esquizofrenia:

La dosis inicial recomendada es de 300 mg/día, en una toma diaria por la noche. En función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente, la dosis podrá titularse diariamente en incrementos de hasta 300 mg/día. El rango de dosis recomendado es de 400-800 mg/día. Dosis superiores a 800 mg/día no han sido evaluadas en estudios clínicos.

Duración del tratamiento: la eficacia de la formulación de liberación prolongada de quetiapina en pacientes adultos con esquizofrenia, fue establecida en dos estudios de 6 y 16 semanas de duración. Adicionalmente la eficacia se demostró en tres estudios clínicos de 6 semanas de duración, en los cuales se utilizó quetiapina liberación inmediata. La eficacia de quetiapina más allá de 16 semanas para la formulación de liberación prolongada, no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios clínicos. En consecuencia, el médico que elija prescribir quetiapina por períodos prolongados deberá reevaluar la utilidad de la droga a largo plazo para cada paciente en particular.

Trastorno bipolar:

- *Tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar I (DSM IV) (como monoterapia o tratamiento adyuvante con litio o divalproato de sodio):*

Biatrix XR debe administrarse en una única toma diaria por la noche.

La dosis inicial recomendada es de 300 mg/día. La dosis puede incrementarse a 600 mg/día al 2° día y a 400-800 mg/día al 3° día, dependiendo de la respuesta y tolerabilidad individual del paciente.

Esquema posológico orientativo:

	Dosis diaria total
1° día:	300 mg/día
2° día:	600 mg/día
3° día:	400 - 800 mg/día

En estudios clínicos, quetiapina ha resultado efectiva en pacientes tratados con dosis de 400 - 800 mg/día.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

IF-2017-25757108-APN-DERM#ANMAT

Dr. Marcelo G. Fassone
Co-rector Técnico

página 4 de 20
Matrícula N° 12627



BALIARDA S.A.

Dosis superiores a 800 mg/día no han sido evaluadas.

Duración del tratamiento: la eficacia de la formulación de liberación prolongada de quetiapina en pacientes adultos con trastorno bipolar I quienes presentaban un episodio maníaco o mixto con o sin rasgos psicóticos, fue establecida en un estudio clínico de 3 semanas de duración, en el cual se utilizó quetiapina como monoterapia. Adicionalmente, la eficacia se demostró con quetiapina liberación inmediata en pacientes con episodios maníacos agudos asociados al trastorno bipolar I, en dos estudios de 12 semanas de duración en los cuales se utilizó quetiapina como monoterapia y en un estudio de 3 semanas de duración en el cual se evaluó quetiapina como tratamiento adyuvante con litio o divalproato de sodio. La eficacia de quetiapina a largo plazo, es decir, por más de 12 semanas como monoterapia y 3 semanas como tratamiento adyuvante, no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios clínicos. En consecuencia, el médico que elija prescribir quetiapina por períodos prolongados deberá reevaluar la utilidad de la droga a largo plazo para cada paciente en particular.

- *Tratamiento agudo de los episodios depresivos en el trastorno bipolar (DSM IV):*

Biatrix XR debe administrarse en una única toma antes de acostarse.

La dosis inicial recomendada es de 50 mg, una vez al día. Esta dosis deberá titularse gradualmente, hasta alcanzar la dosis de 300 mg/día al 4° día de tratamiento.

Esquema posológico recomendado:

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

La dosis máxima recomendada es de 300 mg día.

Duración del tratamiento: la eficacia del tratamiento con quetiapina de liberación prolongada, fue establecida en un estudio clínico, doble ciego, de 8 semanas de duración en pacientes adultos con trastorno bipolar I ó II. Adicionalmente la eficacia se demostró en dos estudios de 8 semanas de duración, en los cuales se utilizó quetiapina formulación de liberación inmediata. La eficacia más allá de las 8 semanas no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios clínicos. En consecuencia, el médico que elija prescribir quetiapina por períodos prolongados deberá reevaluar la utilidad de la droga a largo plazo para cada paciente en particular.

- *Mantenimiento de pacientes con trastorno bipolar I como terapia adjunta con divalproato de sodio o litio:* se recomienda que los pacientes que responden adecuadamente al tratamiento agudo del trastorno bipolar con Biatrix XR, continúen con la misma dosis administrada. El rango de dosis recomendado es de 300-800 mg/día, dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad individual del paciente. Dosis superiores a 800 mg no han sido evaluadas.

Duración del tratamiento: la eficacia de quetiapina en la prevención de la recurrencia en pacientes con episodios de estados de ánimo maníacos depresivos o mixtos, fue establecida en un estudio a largo plazo

ALEJANDRO SARAFOGLI

Apoderado

Dr. Marcelo G. Tassone
página 5 de 20 Director Técnico
Matrícula N° 12627



BALIARDA S.A.

(hasta 2 años de tratamiento). La eficacia de quetiapina más allá de dos años no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios clínicos.

Tratamiento adjunto con antidepresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor (DSM IV):

La dosis inicial recomendada es de 50 mg/día, en una toma diaria por la noche. La dosis continúa siendo de 50 mg/día al 2° día y puede incrementarse a 150 mg/día al 3° día, dependiendo de la respuesta y tolerabilidad individual del paciente.

	Dosis diaria total
1° día:	50 mg/día
2° día:	50 mg/día
3° día:	150 mg/día

El rango de dosis recomendado es de 150-300 mg/día. Dosis superiores a 300 mg/día no han sido evaluadas en estudios clínicos.

Duración del tratamiento: la eficacia de la formulación de liberación prolongada de quetiapina como tratamiento adyuvante a la monoterapia con antidepresivos, fue establecida en dos estudios clínicos de 6 semanas de duración, en pacientes con trastorno depresivo mayor que habían tenido una respuesta inadecuada al tratamiento depresivo. La eficacia de quetiapina más allá de 6 semanas, no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios clínicos. En consecuencia, el médico que elija prescribir quetiapina por periodos prolongados deberá reevaluar la utilidad de la droga a largo plazo para cada paciente en particular.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada, pacientes debilitados o con predisposición a reacciones hipotensivas: se requiere una vigilancia particular durante los periodos iniciales y de titulación de la posología. Se recomienda una dosis inicial de 50 mg/día, con incrementos de 50 mg/día, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad de cada paciente.

Pacientes pediátricos: véase PRECAUCIONES, Empleo pediátrico.

Insuficiencia hepática: se recomienda una dosis inicial de 50 mg/día. En función de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, la dosis puede incrementarse, de a 50 mg/día, hasta alcanzar la dosis efectiva.

Insuficiencia renal: debido a que la experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal es limitada podría requerirse un ajuste de dosis en estos pacientes.

Tratamiento con inhibidores de CYP3A4: puede ser necesario reducir 6 veces la dosis de quetiapina, cuando se la administre concomitantemente con un inhibidor potente de CYP3A4 (como ketoconazol, itraconazol, indinavir, ritonavir, nefazodona). La dosis debe ajustarse en función de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. En caso de discontinuar el inhibidor de CYP3A4, la dosis de quetiapina debe aumentarse al nivel original en un plazo de 7-14 días.

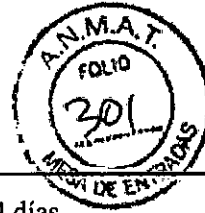
Tratamiento con inductores de CYP3A4: puede ser necesario aumentar 5 veces la dosis de quetiapina, luego de un tratamiento crónico (más de 7-14 días) de quetiapina junto con un inductor potente de CYP3A4 (como fenitoína, carbamazepina, rifampina, avasimibe, hierba de San Juan). La dosis debe ajustarse en función de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. En caso de discontinuar el inductor de CYP3A4, la dosis

ALEJANDRO SARAFOLU

Ape...do

página 6 de 20

IF-2017-25757008-L-01-DE-#ANMAT.
Dr. María...
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



BALIARDA S.A.

de quetiapina debe reducirse al nivel original en un plazo de 7-14 días.

Reinicio del tratamiento en pacientes previamente tratados con quetiapina: en pacientes que discontinuaron el tratamiento por un período menor a 1 semana, no se requiere una titulación de la dosis y se recomienda reiniciar el tratamiento con la dosis de mantenimiento previamente administrada. En pacientes que discontinuaron el tratamiento por un período mayor a 1 semana, se recomienda titular la dosis.

Cambio de otro antipsicótico a quetiapina: no se ha recolectado sistemáticamente información específica acerca del cambio de otro antipsicótico a quetiapina, o de la administración concomitante. Aunque la inmediata discontinuación del tratamiento puede ser aceptable para algunos pacientes, una discontinuación gradual puede ser más apropiada para otros. En todos los casos, el período de superposición en la administración de ambos antipsicóticos debe ser mínimo. Durante la transferencia desde un tratamiento antipsicótico de tipo depot, se recomienda sustituir la siguiente inyección del antipsicótico por quetiapina.

Cambio de un tratamiento con comprimidos de liberación inmediata a un tratamiento con comprimidos de liberación prolongada: los pacientes que estén siendo tratados en la actualidad con quetiapina liberación inmediata, pueden cambiar a la formulación de liberación prolongada, con una dosis diaria total equivalente administrada una vez al día. Pueden ser necesarios ajustes individuales de la dosis.

Modo de administración:

Los comprimidos de Biatrix XR deben ingerirse enteros, sin partir ni masticar. El producto puede administrarse con una comida liviana (aproximadamente 300 calorías) o fuera de las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto. Reacciones anafilácticas.

Tratamiento concomitante con inhibidores del citocromo P4503A4.

ADVERTENCIAS:

Incremento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia: un análisis de 17 estudios clínicos placebo controlados (duración promedio =10 semanas) en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia reveló un aumento del riesgo de muerte de aproximadamente 1,6 a 1,7 veces en el grupo tratado con drogas antipsicóticas atípicas, en comparación con el grupo que recibió placebo. Durante el curso de un estudio clínico controlado de 10 semanas de duración, la incidencia de muerte fue de alrededor de 4,5% en los pacientes que recibieron un tratamiento activo y de 2,6% en el grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, en su mayoría estuvieron asociadas a eventos cardiovasculares (insuficiencia cardíaca y muerte súbita) e infecciones (neumonía).

Quetiapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia.

Eventos adversos cerebrovasculares, en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia: en estudios clínicos placebo controlados de risperidona, aripiprazol y olanzapina, en pacientes de edad avanzada con demencia, se encontró un incremento con respecto al grupo placebo en la incidencia de eventos adversos cerebrovasculares (accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio), incluyendo casos fatales.

Quetiapina no está aprobada para el tratamiento de los pacientes con psicosis relacionada a demencia.

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2017-25757008-APN-DERM#ANMAT
Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



BALIARDA S.A.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): en asociación con el uso de antipsicóticos, incluyendo quetiapina, se ha reportado un complejo de síntomas potencialmente fatales conocido como el síndrome neuroléptico maligno. Se han reportado raros casos de SNM en pacientes tratados con quetiapina. Las manifestaciones clínicas del SNM son: hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica (presión sanguínea y pulso irregulares, taquicardia, diaforesis, y disritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir: elevación de la creatinfosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) y falla renal aguda.

El tratamiento de SNM incluye: 1) discontinuación inmediata de antipsicóticos y de otras drogas no esenciales para el tratamiento; 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico; 3) tratamiento de cualquier otro problema médico serio concomitante para el que se cuente con tratamiento específico.

Si el paciente requiere tratamiento antipsicótico luego de haberse recuperado de este síndrome, es necesario realizar una evaluación estricta de la conveniencia de la reintroducción del tratamiento, la que se efectuará bajo control médico riguroso, debido a que se han reportado recurrencias de SNM.

Disquinesia tardía: en pacientes tratados con drogas antipsicóticas se puede desarrollar un síndrome de movimientos disquinéticos involuntarios, potencialmente irreversibles. Aunque la prevalencia del síndrome parece mayor en pacientes de edad avanzada, especialmente en mujeres, es imposible predecir, en el inicio del tratamiento antipsicótico, en que pacientes es más probable este síndrome.

El riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que esta se convierta en irreversible se incrementa con la duración del tratamiento y el aumento de la dosis total acumulada de la droga antipsicótica. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque más raramente, luego de períodos de tratamiento relativamente cortos, con dosis bajas.

No se conoce tratamiento para los casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o totalmente, con la discontinuación del antipsicótico.

Los antipsicóticos por sí mismos, pueden disminuir los signos y síntomas de este síndrome y por lo tanto enmascarar el proceso subyacente.

La prescripción de quetiapina debe tender a minimizar el riesgo de disquinesia tardía.

El tratamiento crónico con antipsicóticos debe reservarse para los pacientes con evolución crónica y respuesta positiva a estos medicamentos y para los cuales no exista un tratamiento alternativo con eficacia similar y menor riesgo.

En pacientes que requieran tratamiento crónico con quetiapina, se debe buscar la menor dosis y la duración más corta de tratamiento que produzca una respuesta clínicamente satisfactoria. La necesidad de continuar el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente.

Si aparecen signos o síntomas de disquinesia tardía en pacientes tratados con quetiapina, debe considerarse la discontinuación de la droga; sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario continuar el tratamiento a pesar de la presencia del síndrome.

Hiperglucemia y diabetes mellitus: en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina, se ha reportado hiperglucemia y, en algunos casos, cetoacidosis, coma hiperosmolar y muerte. Estudios

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

página 8 de 20

IF-2017-25757003-APN-DERM#ANMAT
Dr. Marcelo G. Jassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



BALIARDA S.A.

epidemiológicos sugieren un incremento de la incidencia de hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. En consecuencia, pacientes con diabetes mellitus tratados con antipsicóticos deben ser regularmente monitoreados en busca de fallas en el control de la glucemia. En pacientes con riesgo de diabetes mellitus (como obesidad, antecedentes familiares) se deberá controlar la glucemia en ayunas antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Todos los pacientes deberán ser monitoreados en busca de síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia, debilidad). Ante la aparición de dichos síntomas deberá controlarse la glucemia en ayunas.

En algunos casos, la hiperglucemia se resuelve con la discontinuación del tratamiento; sin embargo, algunos pacientes pueden requerir además un tratamiento hipoglucemiante.

Ideación y comportamiento suicida en adolescentes y adultos jóvenes: los pacientes con trastorno depresivo mayor, adultos y pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideación o comportamiento suicida (suicidabilidad) o cambios inusuales en el comportamiento, independientemente del uso de antidepresivos y, este riesgo, puede persistir hasta una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y otros trastornos psiquiátricos, y dichos trastornos son por sí mismos los mayores predictores de suicidio. El análisis de estudios placebo controlados de corta duración con antidepresivos (ISRS y otros) mostró que dichas drogas incrementan el riesgo de pensamiento y comportamiento suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes (edad: 18-24 años) con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. En cambio, en adultos mayores de 24 años no se observó un incremento de dicho riesgo y en pacientes ≥ 65 años se observó una reducción del mismo, en comparación con placebo.

La posibilidad de intento de suicidio es inherente a las enfermedades psicóticas, por lo tanto, en pacientes de alto riesgo el tratamiento farmacológico debe acompañarse de una cuidadosa supervisión, en especial durante los primeros meses de tratamiento o al modificarse la dosis.

Los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía y manía, fueron reportados en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos para trastorno depresivo mayor y otras indicaciones psiquiátricas y no psiquiátricas. Aunque no se ha establecido una relación causal entre la aparición de dichos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, dichos síntomas pueden ser precursores de suicidabilidad emergente.

Se deberá discontinuar el cambio del régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en pacientes que experimenten depresión persistente, o síntomas de suicidabilidad, especialmente en aquellos cuyos síntomas sean severos, de comienzo abrupto, o no formen parte de la sintomatología del paciente.

Los familiares y cuidadores deben ser advertidos de la necesidad de monitorear al paciente en busca de la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento y demás síntomas mencionados anteriormente, así como de la necesidad de reportar tales síntomas de inmediato al médico.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoicrado

IF-2017-25757008-AR-N.DERM#ANMAT

Dr. Marcelo S. Fassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

página 9 de 20



BALIARDA S.A.

La prescripción de quetiapina deberá realizarse en pequeñas cantidades de comprimidos compatible con el buen manejo del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Evaluación del paciente en busca de trastorno bipolar: un episodio depresivo puede ser la presentación inicial de un trastorno bipolar. Por este motivo, antes de iniciar el tratamiento, los síntomas depresivos deben ser examinados adecuadamente para determinar si están en situación de riesgo de un trastorno bipolar (historia clínica psiquiátrica detallada, que incluya antecedentes familiares de suicidio, bipolaridad y depresión).

PRECAUCIONES:

Hipotensión ortostática: quetiapina puede inducir hipotensión ortostática asociada a mareos, taquicardia, y en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo de titulación de la dosis, probablemente debido a sus propiedades antagonistas α_1 -adrenérgicas. En estudios clínicos, se ha reportado síncope en el 0,3% (vs. 0,3% del grupo placebo) de los pacientes tratados con la formulación de liberación prolongada de quetiapina.

Quetiapina debe ser administrada con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto del miocardio o isquemia, falla cardíaca o anomalías en la conducción), enfermedades cerebrovasculares, y condiciones que puedan predisponer a una hipotensión, como deshidratación, hipovolemia y tratamientos con antihipertensivos.

En caso de hipotensión durante la fase de titulación, se recomienda retomar a la dosis previamente administrada.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis: en asociación con el uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina, se ha reportado leucopenia/neutropenia y agranulocitosis (incluyendo casos fatales). Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen: bajo recuento leucocitario preexistente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. En dichos pacientes, se recomienda el monitoreo frecuente del recuento leucocitario durante los primeros meses de tratamiento con quetiapina y la discontinuación del mismo ante los primeros signos de una disminución del recuento leucocitario sin otra causa aparente.

En pacientes con neutropenia se recomienda el monitoreo en busca de fiebre o signos de infección y el tratamiento inmediato ante la aparición de dichos signos o síntomas. Se recomienda la discontinuación del tratamiento en pacientes con neutropenia severa (recuento de neutrófilos absoluto $<1000/\text{mm}^3$) y el monitoreo del recuento leucocitario hasta su recuperación.

Cataratas: se observó desarrollo de cataratas en estudios de administración crónica de quetiapina en perros. También se ha observado alteraciones del cristalino en pacientes bajo tratamiento prolongado, pero no se ha establecido una relación causal con el uso de quetiapina. Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de alteraciones del cristalino. Por lo tanto, se recomienda un examen del cristalino al comienzo del tratamiento y cada 6 meses en caso de tratamientos prolongados.

Prolongación del intervalo QT: en estudios clínicos, el incremento persistente en el intervalo QT no se asoció con el tratamiento de quetiapina. Sin embargo, en la experiencia postcomercialización, se han reportado casos de prolongación del intervalo QT en pacientes con sobredosis de quetiapina, en pacientes

ALEJANDRO SASARUOLU

Aprobado

página 10 de 20

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



BALIARDA S.A.

con enfermedades concomitantes y en pacientes que estaban bajo tratamiento con medicamentos que causan desequilibrio electrolítico o aumentos en el intervalo QT.

Por lo tanto, se debe evitar la administración de quetiapina en circunstancias que puedan aumentar el riesgo de aparición de torsión de puntas y/o muerte súbita, como: 1) antecedentes de arritmias cardíacas (como bradicardia); 2) hipopotasemia o hipomagnesemia; 3) administración conjunta de quetiapina con otros fármacos que prolongan el intervalo QTc, incluyendo: antiarrítmicos Clase IA (quinidina, procainamida) o Clase III (amiodarona, sotalol); antipsicóticos (ziprasidona, clorpromazina, tioridazina), antibióticos (como gatifloxacina, moxifloxacina); pentamidina; acetato de levometadilo; metadona y 4) la presencia de prolongación congénita del intervalo QT.

Se recomienda precaución durante el empleo de quetiapina en pacientes con un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT (como enfermedades cardiovasculares, antecedente familiar de prolongación del intervalo QT, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, pacientes de edad avanzada).

Convulsiones: en estudios clínicos, se observaron convulsiones en el 0,05% (vs. 0,3% del grupo placebo) de los pacientes tratados con la formulación de liberación prolongada de quetiapina.

El producto debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que disminuyan el umbral de convulsión (como enfermedad de Alzheimer). Estas condiciones pueden ser más comunes en pacientes mayores de 65 años.

Hipotiroidismo: en estudios clínicos, se reportó un descenso de aproximadamente un 20% de los niveles de tiroxina (T4) libre y total durante la administración de la dosis máxima terapéutica. Dicha reducción fue dosis-dependiente, alcanzó su nivel máximo durante las primeras 6 semanas del tratamiento y se mantuvo sin cambios durante el tratamiento a largo plazo. En casi la totalidad de los casos, la discontinuación del tratamiento con quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre T4 total y libre, independientemente de la duración de tal tratamiento. En general, dichos cambios carecieron de significado clínico y no se observaron cambios en los niveles de globulina fijadora de tiroxina (TBG).

En estudios clínicos, se observó una disminución en los niveles de tiroxina libre en el 1,8% (vs. 0,6% del grupo placebo) de los pacientes tratados con la formulación de liberación prolongada de quetiapina. Asimismo, se observó un incremento en los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) en el 1,6% (vs. 3,4% del grupo placebo) de los pacientes tratados con la formulación de liberación prolongada de quetiapina.

Dislipidemia: en estudios clínicos placebo controlados, en pacientes esquizofrénicos tratados con la formulación de liberación prolongada de quetiapina, se reportaron incrementos en los niveles de triglicéridos (≥ 200 mg/dl), en el 18% (vs. 5% del grupo placebo) de los pacientes y una disminución en los niveles de colesterol HDL (≤ 240 mg/dl), en el 15% (vs. 12% del grupo placebo) de los pacientes. En pacientes con depresión bipolar tratados con la formulación de liberación prolongada de quetiapina, se observaron incrementos en los niveles de colesterol total (≥ 240 mg/dl) y de colesterol LDL (≥ 160 mg/dl), en el 7% (vs. 3% del grupo placebo) y en el 4% (vs. 2% del grupo placebo) de los pacientes, respectivamente, y una disminución en los niveles de colesterol HDL (≤ 240 mg/dl), en el 9% (vs. 7% del grupo placebo) de los

A. ESPARtero SANABO, GLU



BALIARDA S.A.

pacientes. Asimismo, se observaron aumentos de los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos y una disminución en los niveles de HDL en pacientes con manía bipolar y trastorno depresivo mayor, con respecto a placebo.

Aumento de peso: en estudios clínicos placebo controlados en pacientes esquizofrénicos, se reportó un incremento $\geq 7\%$ del peso corporal en el 10% de los pacientes tratados con la formulación de liberación prolongada de quetiapina, en comparación con los menores incrementos observados en el grupo placebo. Asimismo, se observó una incidencia superior de dicho secundarismo, entre los pacientes con manía bipolar, depresión bipolar o trastorno depresivo mayor, tratados con cualquiera de las dos formulaciones, con respecto a placebo.

Hiperprolactinemia: en estudios clínicos, cambios clínicamente significativos en los niveles de prolactina se reportaron en el 3,6% de los pacientes tratados con quetiapina, en comparación con el 2,6% del grupo placebo.

Al igual que otros antagonistas de los receptores D, quetiapina incrementa los niveles de prolactina en algunos pacientes y dicha elevación puede persistir durante la administración crónica. La hiperprolactinemia, independientemente de la etiología, puede suprimir GnRH hipotalámica, resultando en una secreción de gonadotropina pituitaria disminuida, lo cual puede inhibir la función reproductiva por disminución de la esteroidogénesis en pacientes de ambos sexos.

En pacientes tratados con compuestos que eleven la prolactina se reportó galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia. Una hiperprolactinemia de larga data asociada a hipogonadismo puede conducir a una disminución de la densidad ósea en individuos de ambos sexos.

Experimentos en cultivos de tejidos indican que aproximadamente 1/3 de los cánceres de mama son prolactina-dependiente in vitro, un factor de potencial importancia si se considera la prescripción de estas drogas en pacientes con cáncer de mama previamente detectado. Como es común con compuestos que incrementan la liberación de prolactina, en estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas con quetiapina se ha observado neoplasia de glándula mamaria y de células de los islotes pancreáticos (adenocarcinomas mamarios, adenomas pancreáticos y pituitarios). No se ha demostrado la asociación entre la administración crónica de esta clase de drogas y la tumorigénesis en humanos, pero la evidencia disponible es demasiado limitada para arribar a una conclusión.

Elevación de las transaminasas: se reportaron elevaciones reversibles, pasajeras y asintomáticas de las transaminasas séricas, principalmente ALT. En estudios clínicos, se observó un incremento > 3 veces el límite superior normal de las transaminasas en el 1-2% (vs. 2% del grupo placebo) de los pacientes tratados con la formulación de liberación prolongada de quetiapina. Dicho secundarismo se observó frecuentemente dentro de las 3 primeras semanas de tratamiento y los niveles de las enzimas retornaron a los valores pre-tratamiento con la discontinuación del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad cognitiva o motora: se ha reportado somnolencia en asociación con el tratamiento con quetiapina, especialmente durante el 3° día de la fase inicial de titulación. Dado que quetiapina tiene el potencial de disminuir la capacidad psicomotora, los pacientes deberán abstenerse de

ALEJANDRO SARAFUGLU

Aprobado

Dr. Marcelo G. Tassone
50 Director Técnico
Maticula N° 12627

IF-2017-25757008-APN-DERM#ANMAT

página 12 de 20



BALIARDA S.A.

operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles, hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco. La somnolencia puede provocar caídas.

Regulación de la temperatura corporal: se ha atribuido a agentes antipsicóticos la aparición de trastornos en la capacidad para disminuir la temperatura corporal. Se recomienda precaución cuando se prescribe quetiapina a pacientes expuestos a situaciones que favorezcan el aumento de la temperatura corporal (como gimnasia extenuante, exposición a altas temperaturas, tratamiento con anticolinérgicos, deshidratación).

Disfagia: se ha reportado dismotilidad esofágica y aspiración, en asociación con el uso de antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia de Alzheimer avanzada. Quetiapina y otras drogas antipsicóticas deben ser usadas cuidadosamente ante el riesgo de neumonía por aspiración.

Síndrome de apnea del sueño: se han reportado casos de síndrome de apnea del sueño en pacientes bajo tratamiento con quetiapina. Por lo tanto, quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma concomitante depresores del sistema nervioso central y que presenten antecedentes o riesgo de apnea del sueño, así como aquellos con sobrepeso o los varones.

Efectos anticolinérgicos: debido a que quetiapina tiene afinidad, de moderada a alta, por varios subtipos de receptores muscarínicos, pueden presentarse reacciones adversas que reflejan efectos anticolinérgicos cuando se utiliza quetiapina concomitantemente con otros medicamentos anticolinérgicos y en casos de sobredosis. Por lo tanto, quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con diagnóstico actual o con antecedentes de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular elevada o glaucoma de ángulo estrecho.

Abuso y dependencia: quetiapina no ha sido estudiada sistemáticamente en humanos en cuanto a su potencial de abuso, dependencia física y tolerancia. Los estudios clínicos no evidencian tendencia alguna a comportamientos abusivos. No obstante, la experiencia es demasiado limitada para hacer predicciones. En consecuencia, se deberá evaluar la historia de abuso de drogas de los pacientes, debiendo los mismos ser observados cuidadosamente en busca de signos de abuso, mal uso o tolerancia de quetiapina.

Abstinencia (síndrome de discontinuación): luego de la discontinuación abrupta de antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina, se reportaron raros casos de síntomas de abstinencia aguda como náuseas, vómitos e insomnio. En consecuencia, se recomienda la discontinuación gradual del producto.

Empleo en pacientes pediátricos: no se ha establecido la eficacia y seguridad en pacientes pediátricos.

Empleo en pacientes de edad avanzada: los estudios clínicos de quetiapina no manifestaron diferencias significativas en cuanto a la tolerabilidad entre el grupo de pacientes de ≥ 65 años y el grupo de adultos jóvenes. No obstante, la presencia de factores que puedan disminuir el clearance, incrementar la respuesta farmacodinámica a quetiapina, modificar la tolerabilidad u ocasionar hipotensión ortostática, deben llevar a considerar una dosis inicial menor, una titulación de la dosis más lenta y un cuidadoso monitoreo durante la fase inicial del tratamiento en este grupo etario (véase *Farmacocinética*).

Embarazo: neonatos expuestos a antipsicóticos, incluyendo quetiapina, durante el tercer trimestre de embarazo están en riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o abstinencia después del parto. Se han

ALEJANDRO SARAF-OGLU

Aprobado

página 13 de 20

Dr. MARCO G. JASSONE
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



BALIARDA S.A.

reportado en esos neonatos casos de: agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, distrés respiratorio y trastorno en la alimentación. La gravedad de estas complicaciones fue variada, en algunos casos, los síntomas fueron autolimitados mientras que en otros, los neonatos necesitaron internación en terapia intensiva y hospitalización prolongada.

La experimentación en ratas y conejos con dosis de hasta 2,4 veces la dosis máxima recomendada en humanos, no ha demostrado efectos teratogénicos. Sin embargo, se observó una disminución del peso corporal fetal, un retraso en las osificaciones y un incremento en la incidencia de anomalías leves del tejido blando. En un estudio preliminar de reproducción peri-postnatal se observó un incremento en la muerte fetal y de las crías y una disminución del peso promedio de las crías con dosis de hasta 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos.

No habiendo estudios adecuados y bien controlados del uso de Biatrix XR en embarazadas, el producto debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios para la madre superan los riesgos para el feto.

Lactancia: quetiapina se excreta en leche humana. En consecuencia, se desaconseja su empleo en madres que amamantan. Si el médico considera necesario el uso de la droga, se suspenderá la lactancia.

Interacciones medicamentosas:

Drogas que actúan sobre el SNC/alcohol: el uso concomitante debe realizarse con precaución. Quetiapina puede potenciar los efectos cognitivos y motores del alcohol.

Agentes antihipertensivos: debido al potencial de inducir hipotensión, quetiapina puede aumentar los efectos hipotensores de otros fármacos con este potencial.

Levodopa/agonistas dopaminérgicos: quetiapina puede antagonizar los efectos de levodopa y de los agonistas dopaminérgicos (como pramipexol, bromocriptina, cabergolina).

Fenitoína: durante la administración concomitante de quetiapina (250 mg, tres veces al día) y fenitoína (100 mg, tres veces al día) se observó un incremento de cinco veces en el clearance oral promedio de quetiapina. En consecuencia, pacientes tratados con quetiapina y fenitoína u otros inductores enzimáticos (como carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, glucocorticoides) pueden requerir un incremento en la dosis de quetiapina necesaria para mantener el control de los síntomas de esquizofrenia. Se recomienda precaución durante el reemplazo de un inductor enzimático por otra droga no inductora (como valproato de sodio).

Divalproato de sodio: la administración concomitante de quetiapina (150 mg, dos veces al día) y divalproato de sodio (500 mg, dos veces al día) incrementó la C_{max} promedio de quetiapina en el estado estacionario un 17%.

Asimismo, se observó una reducción del 10-12% en la C_{max} promedio y en la extensión de la absorción de ácido valproico libre en el estado estacionario. No se observó efecto sobre la absorción o el clearance oral promedio de quetiapina.

Tioridazina: el tratamiento concomitante de tioridazina (200 mg, dos veces al día) y quetiapina (300 mg, dos veces al día) produjo un incremento del clearance de quetiapina de 65%.

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apodado

IF-2017-25757008-ANMAT-ANMAT-
Dr. Marcela G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



BALIARDA S.A.

Cimetidina: la administración concomitante de dosis múltiples de cimetidina (400 mg, tres veces al día, durante 4 días) y quetiapina (150 mg, tres veces al día) resultó en una disminución del 20% en el clearance oral promedio de quetiapina.

Drogas que inhiben el citocromo P450 3A: la coadministración de ketoconazol (200 mg, una vez al día, durante 4 días), un potente inhibidor del citocromo P450 3A, redujo el clearance oral de quetiapina un 84%, resultando en un incremento del ABC de quetiapina de 6,2 veces.

Se recomienda precaución durante la administración concomitante de quetiapina y otros inhibidores del citocromo P450 3A (como itraconazol, fluconazol, eritromicina).

Fluoxetina, imipramina, haloperidol, risperidona: la coadministración de dichas drogas con quetiapina no alteró la farmacocinética en el estado estacionario de quetiapina.

Lorazepam: durante la coadministración de lorazepam (2 mg, en dosis única) y quetiapina (250 mg, tres veces al día), se observó una reducción del 20% en el clearance oral promedio de lorazepam.

Litio: la administración concomitante de quetiapina (250 mg, tres veces al día) con litio, no tuvo efecto sobre los parámetros farmacocinéticos de litio en el estado estacionario.

Antipirina: la administración de dosis de hasta 750 mg de quetiapina/día en tres tomas diarias, no modificó el clearance de antipirina o la recuperación urinaria de metabolitos de antipirina (1 mg en dosis única). Estos resultados indican que quetiapina no induce significativamente las enzimas hepáticas pertenecientes al citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la antipirina.

Drogas anticolinérgicas (como atropina, clorpromazina, imipramina): véase PRECAUCIONES.

REACCIONES ADVERSAS:

Adolescentes de 13 a 17 años:

La seguridad de la formulación de liberación prolongada de quetiapina ha sido evaluada en aproximadamente 677 pacientes adolescentes (de 13 a 17 años) con esquizofrenia, en estudios clínicos.

Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento en estudios clínicos: las reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento en estudios clínicos controlados de corta duración afectaron al 8,2% de los pacientes adolescentes tratados con quetiapina, en comparación con el 2,7% del grupo placebo. Somnolencia, fue la única reacción adversa con una incidencia $\geq 2\%$, que llevó a la discontinuación del tratamiento.

Reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos: las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de quetiapina (con una frecuencia $\geq 5\%$ y al menos el doble que con placebo), en pacientes adolescentes con esquizofrenia fueron: somnolencia (34%), mareos (12%), sequedad bucal (7%), taquicardia (7%).

Con una incidencia $\geq 2\%$ y superior a placebo, se han reportado las siguientes reacciones adversas: irritabilidad, artralgia, astenia, dolor de espalda, disnea, dolor abdominal, anorexia, abscesos dentarios, disquinesia, epistaxis, rigidez muscular.

Síntomas extrapiramidales: en estudios placebo controlados, la incidencia de síntomas extrapiramidales en pacientes adolescentes con esquizofrenia tratados con quetiapina, fue del 12,9% (vs 5,3% del grupo que

ALEJANDRO SANABUGLU

Asesorado

Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

página 15 de 20



BALIARDA S.A.

recibió placebo); en estos estudios, la incidencia de reacciones adversas individuales (acatisia, temblor, trastornos extrapiramidales, hipoquinesia, inquietud, hiperactividad psicomotor, rigidez muscular, disquinesia) fue por lo general baja y no excedió el 4,1% para ningún grupo de tratamiento.

Cambios en el electrocardiograma (ECG): el 5,2%, y 8,5%, de los pacientes adolescentes tratados con 400 mg y 800 mg de quetiapina liberación prolongada, respectivamente, presentaron un incremento de la frecuencia cardíaca (3,8 latidos/minuto para la dosis de 400 mg y 11,2 latidos/minuto para la dosis de 800 mg), mientras que el grupo placebo presentó una reducción de 3,3 latidos/minuto.

Adultos mayores de 18 años:

La seguridad de la formulación de liberación prolongada de quetiapina ha sido evaluada en aproximadamente 3400 pacientes adultos, en estudios clínicos.

Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento en estudios clínicos: no se observaron reacciones adversas que llevaran a la discontinuación del tratamiento, con una incidencia $\geq 2\%$, en estudios clínicos controlados de corta duración, en pacientes con esquizofrenia ni en pacientes con manía bipolar.

Las reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento afectaron al 14% de los pacientes con depresión bipolar y al 12,1% de los pacientes con trastorno depresivo mayor, en comparación con el 4% y 1,9% del grupo placebo, respectivamente. Somnolencia, fue la única reacción adversa con una incidencia $\geq 2\%$, que llevó a la discontinuación del tratamiento en ambas indicaciones.

Reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos: las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de quetiapina (con una frecuencia $\geq 5\%$ y al menos el doble que con placebo), en pacientes adultos con esquizofrenia fueron: somnolencia (25%), sequedad bucal, (12%), mareos (10%), dispepsia (5%).

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de quetiapina (con una frecuencia $\geq 5\%$ y al menos el doble que con placebo), en pacientes con manía bipolar, fueron: somnolencia (50%), sequedad bucal (34%), mareos (10%), constipación (10%), aumento de peso (7%), disartria (5%), congestión nasal (5%).

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de quetiapina (con una frecuencia $\geq 5\%$ y al menos el doble que con placebo), en pacientes con depresión bipolar, fueron: somnolencia (52%), sequedad bucal (37%), aumento del apetito (10%), aumento de peso (7%), dispepsia (7%), fatiga (6%).

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de quetiapina (con una frecuencia $\geq 5\%$ y al menos el doble que con placebo), en pacientes con trastorno depresivo mayor, fueron: somnolencia (150 mg: 37%; 300 mg: 43%), sequedad bucal (150 mg: 27%; 300 mg: 40%), fatiga (150 mg: 14%; 300 mg: 11%), constipación (300 mg: 11%), aumento de peso (300 mg: 5%).

Con una incidencia $\geq 2\%$ y superior a placebo, se han reportado las siguientes reacciones adversas:

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2017-25767009/APN-DERM#ANMAT

Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

página 16 de 20



BALIARDA S.A.

	Esquizofrenia	Trastorno bipolar		Trastorno depresivo mayor
		Manía Bipolar	Depresión Bipolar	
Cardiovasculares	taquicardia, hipotensión, hipotensión postural	taquicardia, hipotensión postural	hipotensión postural, taquicardia	
Gastrointestinales	sequedad bucal, constipación, dispepsia	sequedad bucal, constipación, dispepsia	sequedad bucal, constipación, dispepsia, gastroenteritis viral	sequedad bucal, náusea, constipación, vómitos, dispepsia
Respiratorios		congestión nasal	alergia estacional, sinusitis, congestión sinusal, cefalea de tipo sinusal	Infecciones del tracto respiratorio superior, gripe
Renales			infección del tracto urinario, polaquiuria	
Sensoriales	visión borrosa	visión borrosa	dolor de oído	visión borrosa
Metabólicos y nutricionales	incremento del apetito	aumento de peso, incremento del apetito	incremento del apetito, aumento de peso	incremento del apetito, aumento de peso
Músculo-esqueléticos	espasmos musculares	dolor de espalda	dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia, dolor de cuello, artralgia	dolor de espalda, espasmos musculares
Neurológicos	somnolencia, mareos, temblor, acatisia, síntomas extrapiramidales, inquietud	somnolencia, mareos, síntomas extrapiramidales, disartria, letargo, lentitud	somnolencia, mareos, parestesia, alteración de la atención, migraña, síndrome de piernas inquietas, disartria, acatisia, estado confusional, desorientación, síntomas extrapiramidales	somnolencia, mareos, letargo, acatisia, síntomas extrapiramidales, vértigo
Psiquiátricos	ansiedad, esquizofrenia	sueños anormales	irritabilidad, sueños anormales, ansiedad, hiperinsomnio, trastornos mentales, disminución de la libido.	irritabilidad, sueños anormales, ansiedad, depresión
Otros	fatiga, dolor de muelas	fatiga, dolor de muelas	fatiga, dolor de muelas, sudoración excesiva	fatiga, caídas

Otras reacciones adversas reportadas fueron: pirexia, pesadillas, edema periférico, disnea, palpitaciones, rinitis, eosinofilia, hipersensibilidad, elevaciones en los niveles de γ -GT y elevaciones plasmáticas de la

ALEJANDRO SERAFIOGLU



BALIARDA S.A.

creatinfosfoquinasa (no asociado con el SNM), sonambulismo (y otros eventos relacionados), hipotermia, disminución de las plaquetas, galactorrea, bradicardia (que puede ocurrir cerca del inicio del tratamiento y estar asociada con hipotensión y/o síncope), y priapismo.

Distonía:

Efecto de clase: en pacientes susceptibles durante los primeros días de tratamiento, pueden presentarse síntomas de distonía (contracciones anormales prolongadas de grupos musculares). Los síntomas incluyen: espasmos de los músculos del cuello que puede progresar hacia constricción de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o profusión de la lengua. Estos síntomas pueden ocurrir a dosis bajas, sin embargo ocurren con mayor frecuencia y severidad a dosis altas con los antipsicóticos de primera generación. Un riesgo mayor de distonía se observa en hombres y grupos etarios más jóvenes.

Síntomas extrapiramidales: en estudios placebo controlados, la incidencia de síntomas extrapiramidales en pacientes con esquizofrenia tratados con quetiapina, fue del 8% (vs 5% del grupo que recibió placebo); en estos estudios, la incidencia de reacciones adversas individuales (acatisia, trastornos extrapiramidales, temblor, disquinesia, distonía, inquietud, rigidez muscular) fue por lo general baja y no excedió el 3% para ningún grupo de tratamiento, a excepción de parkinsonismo, que presentó una incidencia del 3,6% con dosis de 600 mg de quetiapina de liberación prolongada.

En pacientes con manía bipolar tratados con quetiapina, la incidencia de síntomas extrapiramidales fue del 6,6% (vs 3,8% del grupo que recibió placebo); en estos estudios, la incidencia de reacciones adversas individuales (acatisia, trastornos extrapiramidales, temblor, distonía, inquietud, rigidez en rueda dentada) fue por lo general baja y no excedió el 2% para ninguna reacción adversa, a excepción de parkinsonismo, que presentó una incidencia del 2,7%.

En pacientes con depresión bipolar tratados con quetiapina, la incidencia de síntomas extrapiramidales fue del 4,4% (vs 0,7% del grupo que recibió placebo); en estos estudios, la incidencia de reacciones adversas individuales (acatisia, trastornos extrapiramidales, temblor, distonía, hipertonía) fue por lo general baja y no excedió el 1,5% para ninguna reacción adversa.

En pacientes con trastorno depresivo mayor tratados con quetiapina, la incidencia de síntomas extrapiramidales fue del 5,1% (vs 4,2% del grupo que recibió placebo).

Cambios en los signos vitales: el tratamiento con quetiapina se asoció con hipotensión ortostática (véase PRECAUCIONES).

Cambios en el peso: véase PRECAUCIONES.

Cambios en los parámetros de laboratorio:

Recuento de neutrófilos: en un estudio clínico, la incidencia de recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$, fue de 1,5 % entre los pacientes tratados con quetiapina y de 0,8% en el grupo placebo (véase PRECAUCIONES).

En estudios controlados con quetiapina en monoterapia, la incidencia de al menos un recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ en pacientes con un recuento inicial de neutrófilos normal fue de 0,3% en pacientes tratados con quetiapina y de 0,1% en el grupo placebo.

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2017-25757088-APN-DERM#ANMAT
Dr. Marcelo C. Iassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



BALIARDA S.A.

Disminución de los niveles de hemoglobina: en ensayos clínicos controlados a corto plazo, se observó una disminución de la hemoglobina (≤ 13 g/dl en hombres y ≤ 12 g/dl en mujeres), en el 8,3% de los pacientes tratados con quetiapina y en el 6,2% del grupo tratado con placebo. En una base de datos de estudios clínicos controlados y no controlados, se observó una disminución de la hemoglobina (≤ 13 g/dl en hombres y ≤ 12 g/dl en mujeres), en el 11% de los pacientes tratados con quetiapina.

Interferencia con test de drogas en orina: se han reportado casos de falsos positivos para la detección de metadona y antidepresivos tricíclicos en orina, en pacientes bajo tratamiento con quetiapina.

Cambios en el ECG: el 2,5% de los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada en comparación con 2,3% del grupo placebo, presentaron taquicardia (>120 lpm) en algún momento durante los estudios clínicos. El tratamiento con quetiapina de liberación prolongada se asoció con taquicardia y un incremento promedio de la frecuencia cardíaca de 6,3 latidos/minuto (vs. 0,4 latidos/minuto con placebo). Esta leve tendencia para inducir taquicardia puede relacionarse con el potencial de quetiapina de inducir cambios ortostáticos.

Reportes postcomercialización: desde la introducción de quetiapina en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga): anafilaxia, hiponatremia, rabdomiolisis, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), cardiomiopatía, miocarditis, enuresis nocturna, pancreatitis, amnesia retrograda.

SOBREDOSIFICACIÓN:

En estudios clínicos, se han reportado casos de sobredosis aguda con dosis de 30 g de quetiapina y casos fatales con dosis de 13,6 g de quetiapina sola.

En general, los signos y síntomas reportados correspondieron a una exacerbación de los efectos farmacológicos: somnolencia, sedación, taquicardia, hipotensión.

Tratamiento sintomático: establecer y mantener una vía aérea permeable. Asegurar una adecuada oxigenación y ventilación. Realizar lavado gástrico (tras la intubación, si el paciente está inconsciente) o administrar carbón activado junto con un laxante. No se recomienda la inducción de la emesis, debido al riesgo de aspiración si el paciente está adormecido o si experimenta convulsiones o reacciones distónicas de cabeza y cuello.

Deberá efectuarse un monitoreo electrocardiográfico continuo a fin de detectar arritmias. En caso de requerirse, administrar una terapia antiarrítmica.

No existe antídoto específico para quetiapina. En el tratamiento de la sobredosis, se deberá considerar la posibilidad de que estén involucradas varias drogas.

En caso de hipotensión y colapso circulatorio, administrar fluidos i.v. y/o agentes simpaticomiméticos. En caso de presentarse síntomas extrapiramidales severos se recomienda administrar anticolinérgicos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE 4654-6648/4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez IF-2017-25757008-APN/D/DRM#ANMAT (TE. 4962-2247/6666).

ALEJANDRO SARAFOLU

Apodado

Dr. Marcello G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



BALIARDA S.A.

PRESENTACIÓN:

Biatrix XR 50: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada
Comprimidos oblongos, color anaranjado.

Biatrix XR 200: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada
Comprimidos redondos, color amarillo.

Biatrix XR 300: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada
Comprimidos redondos, color amarillo claro.

Biatrix XR 400: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada
Comprimidos redondos, color blanco.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53276

Conservación: Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

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

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFOLU

Aprobado

IF-2017-25757008-EP-ANMAT#ANMAT

Dr. Marcelo G. Iassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

página 20 de 20



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-25757008-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 27 de Octubre de 2017

Referencia: prospectos 14634-16-1 Certif 53.276

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.27 15:13:11 -03'00'

E/E Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.27 15 13 -03'00'



BALIARDA S.A.

Proyecto

Prospecto para el paciente

BIATRIX XR 50

BIATRIX XR 200

BIATRIX XR 300

BIATRIX XR 400

QUETIAPINA 50 / 200 / 300/ 400 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si tiene cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, INFÓRMELO INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

¿Que contiene BIATRIX XR?

BIATRIX XR contiene *quetiapina*.

¿En qué pacientes está indicado el uso de BIATRIX XR?

BIATRIX XR está indicado:

En adolescentes de 13 a 17 años para:

-el tratamiento de la esquizofrenia.

En adultos mayores de 18 años para:

-el tratamiento de la esquizofrenia.

-el tratamiento del trastorno bipolar:

-para el tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar I, tanto como monoterapia como terapia adjunta con divalproato de sodio o litio.

-para el tratamiento agudo de los episodios depresivos en el trastorno bipolar.

-para el mantenimiento de pacientes con trastorno bipolar I como terapia adjunta con divalproato de sodio o litio.

-el tratamiento adjunto con antidepresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor.

¿En qué casos no debo tomar BIATRIX XR?

No debe tomar BIATRIX si usted:

-Es alérgico (hipersensible) a quetiapina o a cualquier otro componente del producto (ver "Información adicional").

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2017-25757292-ANMAT-DEPM#ANMAT

Dr. Marcelo G. Tassone
C.D. Director Técnico
Matrícula N° 12627

página 1 de 6



BALIARDA S.A.

- se encuentra bajo tratamiento con medicamentos como ketoconazol, itraconazol, indinavir, ritonavir, nefazodona, fluconazol, eritromicina.

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, usted debe informarle si:

- Presenta antecedentes personales o familiares de alguna enfermedad psiquiátrica (como trastorno bipolar, depresión) o de suicidio.
- Padece diabetes u obesidad, o posee antecedentes familiares.
- Ha tenido un empeoramiento del humor depresivo o se ha sentido intranquilo, irritable, agresivo, impulsivo.
- Padece o tiene antecedentes de alguna enfermedad cardíaca (falla cardíaca, infarto de miocardio) o enfermedad cerebrovascular.
- Tiene predisposición a una hipotensión (ej. deshidratación, tratamiento con antihipertensivos).
- Tiene o ha tenido bajo recuento de glóbulos blancos.
- Sufre cataratas.
- Presenta antecedentes de arritmias cardíacas (bradicardia).
- Tiene o ha tenido bajos niveles de potasio en sangre.
- Tiene o ha tenido bajos niveles de magnesio en sangre.
- Se encuentra bajo tratamiento con fármacos antiarrítmicos (como quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol); antipsicóticos (como ziparidona, clorpromazina, tioridazina), antibióticos (como gatifloxacina, moxifloxacina); pentamida; acetato de levometadilo; metadona.
- Padece prolongación congénita del intervalo QT.
- Padece o ha padecido convulsiones o crisis epilépticas.
- Tiene problemas tiroideos.
- Tiene o ha tenido niveles altos en sangre de colesterol total o triglicéridos.
- Ha incrementado su peso corporal.
- Tiene o ha tenido niveles altos en sangre de prolactina.
- Presenta problemas en el hígado.
- Presenta disfagia (dificultad para tragar).
- Tiene o ha tenido apnea del sueño (la respiración se detiene por cortos períodos de tiempo durante el sueño).
- Tiene o ha tenido retención urinaria, agrandamiento de la próstata, obstrucción intestinal o presión elevada intraocular.

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?

Antes de comenzar a tomar BIATRIX XR, debe informarle si está embarazada, presume estarlo o si planea quedar embarazada.

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle si está amamantando.

ALEJANDRO SARAFOGLU

Aprobatorio

IF-2017-25757292-APN-DERM#ANMAT

Dr. Marcelo G. Tassone
Coordinador Técnico
Matrícula N° 12627



BALIARDA S.A.

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, debe informarle todos los medicamentos que está tomando, incluyendo aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante ya que quetiapina puede afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o éstos pueden afectar la acción de quetiapina. En especial infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos como:

- medicamentos que disminuyan la tensión arterial (como amlodipina, captopril, enalapril, losartán, valsartán).
- levodopa y agonistas dopaminérgicos (como pramipexol, bromocriptina, cabergolina).
- fenitoína, carbamazepina, rifampicina, hierba de San Juan.
- divalproato de sodio.
- tioridazina.
- cimetidina.
- ketoconazol, itraconazol, indinavir, ritonavir, nefazodona, fluconazol, eritromicina.
- lorazepam.
- fármacos anticolinérgicos (como atropina, clorpromazina, ipatropio).

¿Qué dosis debo tomar de BIATRIX XR y por cuánto tiempo?

Debe tomar la dosis exacta de BIATRIX XR y durante el tiempo que su médico le ha indicado. Su médico decidirá su dosis inicial. La dosis de mantenimiento (dosis diaria) dependerá de su enfermedad y de sus necesidades, y podrá variar:

-En adolescentes de 13 a 17 años: entre 50 - 800 mg/día.

-En adultos mayores a 18 años: entre 150 - 800 mg/día.

¿Cómo debo tomar BIATRIX XR?

Los comprimidos deben ingerirse enteros, sin partir ni masticar, en una toma diaria por la noche. El producto puede ser administrado con una comida liviana (aproximadamente 300 calorías) o fuera de las comidas.

¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis?

Su médico le indicará la dosis adecuada.

¿Si padezco problemas de hígado, es necesario modificar la dosis?

Sí, posiblemente su médico le indique una dosis menor.

¿En los pacientes de edad avanzada es necesario modificar la dosis?

Sí, posiblemente su médico le indique una dosis menor.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de BIATRIX XR?

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde; en caso de alcanzar el horario de la siguiente toma, no ingiera más que una dosis.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis de BIATRIX XR mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada de BIATRIX XR consulte a su médico.

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2017-25757292-APN-D-#M#ANMAT

Dr. Marcelo G. Fassone
Co-Director Técnico
Régistro N° 12627



BALIARDA S.A.

En caso de sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros toxicológicos del Hospital Posadas (TE: 011- 4654-6648/4658-7777) y del Hospital de Pediatría R. Gutiérrez (TE: 011-4962-6666/2247).

¿Cuáles son los efectos indeseables que puede ocasionarme el tratamiento con BIATRIX XR?

Como todos los medicamentos, BIATRIX XR puede causar efectos indeseables en algunos pacientes.

Los efectos indeseables que se han observado con mayor frecuencia con quetiapina, en adolescentes (de 13 a 17 años), incluyen: somnolencia, mareos, sequedad bucal, taquicardia.

Los efectos indeseables que se han observado con mayor frecuencia con quetiapina, en pacientes adultos, incluyen: somnolencia, sequedad bucal, mareo, dispepsia (sensación de malestar en la parte superior del abdomen o el vientre que sucede durante o después de comer), constipación, aumento de peso, disartria (dificultad para hablar), congestión nasal, aumento del apetito, fatiga.

Si usted presenta cualquier otro efecto adverso no mencionado aquí, consulte a su médico.

¿Puede presentarse algún otro efecto indeseable serio que requiera inmediata asistencia médica?

Sí, pueden presentarse los siguientes síntomas que requieren inmediata asistencia médica:

-Agitación, alucinaciones, problemas de coordinación, rigidez muscular, ritmo cardíaco acelerado, alteración de la presión sanguínea, fiebre.

-Movimientos que no se pueden controlar en cara, lengua u otra parte del cuerpo.

¿Puedo conducir, operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles durante el inicio del tratamiento con BIATRIX XR?

BIATRIX XR puede entorpecer su pensamiento y habilidades motoras. Evite realizar estas actividades hasta que usted conozca cómo le afecta BIATRIX XR.

¿Puedo consumir alcohol durante el tratamiento con BIATRIX XR?

No tome alcohol durante el tratamiento con BIATRIX XR, ya que puede provocar efectos indeseables.

¿Qué debo evitar durante el tratamiento con BIATRIX XR?

Usted debe evitar la exposición a situaciones que favorezcan el aumento de la temperatura corporal (como gimnasia extenuante, exposición a altas temperaturas, deshidratación, tratamiento con anticolinérgicos como atropina, clorpromazina, ipatropio).

¿Cómo debo conservar BIATRIX XR?

BIATRIX XR debe conservarse a una temperatura no superior a 30°C, preferentemente en su envase original y protegido de la humedad.

No utilice BIATRIX XR después de su fecha de vencimiento.

Mantenga este y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de BIATRIX XR 50 contiene:

Quetiapina fumarato

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF 2017-25757292-APN-DEP-M#ANMAT
57,57 mg
Dr. Marcelo G. Fassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



BALIARDA S.A.

(equivalente a 50,00 mg de Quetiapina)

Excipientes: lactosa monohidrato 197 mg, celulosa microcristalina 84,4 mg, povidona 16,85 mg, óxido de polietileno 375 mg, estearato de magnesio 20 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 4,24 mg, talco 8,52 mg, dióxido de titanio 4,26 mg, polietilenglicol 6000 2,13 mg, propilenglicol 2,21 mg, óxido férrico rojo 0,085 mg, óxido férrico amarillo 0,199 mg.

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de BIATRIX XR 200 contiene:

Quetiapina fumarato 230,27 mg

(equivalente a 200,00 mg de Quetiapina)

Excipientes: lactosa monohidrato 76,10 mg, celulosa microcristalina 32,60 mg, povidona 16,85 mg, óxido de polietileno 375 mg, estearato de magnesio 20 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 4,26 mg, talco 8,52 mg, dióxido de titanio 4,26 mg, polietilenglicol 6000 2,13 mg, propilenglicol 2,21 mg, óxido férrico amarillo 0,284 mg.

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de BIATRIX XR 300 contiene:

Quetiapina fumarato 345,40 mg

(equivalente a 300,00 mg de quetiapina base)

Excipientes: povidona 16,86 mg, óxido de polietileno 368,6 mg, estearato de magnesio 20 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 4,3 mg, talco 8,6 mg, dióxido de titanio 4,3 mg, polietilenglicol 6000 2,15 mg, propilenglicol 2,23 mg, óxido férrico amarillo 0,072 mg.

- Biatrx XR 400

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de BIATRIX XR 400 contiene:

Quetiapina fumarato 460,54 mg

(equivalente a 400,00 mg de Quetiapina)

Excipientes: povidona 17,04 mg, óxido de polietileno 403,46 mg, estearato de magnesio 20 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 5,17 mg, talco 10,35 mg, dióxido de titanio 5,17 mg, polietilenglicol 6000 2,59 mg, propilenglicol 2,68 mg.

Contenido del envase:

Biatrx XR 50: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada
Comprimidos oblongos, color anaranjado.

Biatrx XR 200: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada
Comprimidos redondos, color amarillo.

Biatrx XR 300: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada
Comprimidos redondos, color amarillo claro.

Biatrx XR 400: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada
Comprimidos redondos, color blanco.

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

Si necesitara mayor información sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de BIATRIX XR en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar

IF-2017-25767192-APN-DERM#ANMAT
Co-ordinador Técnico
Matriculado N° 12627

ALEJANDRO SARAFOGLU



BALIARDA S.A.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro 53276

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFOLU

[Handwritten signature]

IF-2017-2575700-2017-DE-REVISION-ANMAT
Co. Dir. Téc. ANMAT
Matrícula N° 12627

[Handwritten signature]



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-25757292-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 27 de Octubre de 2017

Referencia: inf p paciente 14634-16-1 Certif 53.276

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.27 15:14:00 -03'00'

E/E Valeria Pallavicini
Jefe I
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.27 15:14:03 -03'00'