



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-341-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 16 de Enero de 2018

**Referencia:** 1-0047-2000-000478-15-5

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000478-15-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma EUROFARMA ARGENTINA S.A solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma EUROFARMA ARGENTINA S.A la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial QUET XR y nombre/s genérico/s QUETIAPINA , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma EUROFARMA ARGENTINA S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION04.PDF / 0 - 21/11/2017 10:40:07, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF / 0 - 21/11/2017 10:40:07, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 23/12/2015 15:12:11, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 21/11/2017 10:40:07.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000478-15-5

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2018.01.16 09:22:50 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
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: 2018.01.16 09:22:56 -0300'

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### QUET XR

### QUETIAPINA 50 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta bajo receta archivada

#### **¿Para qué se usa QUET XR?**

- Tratamiento de la esquizofrenia en pacientes de 13 años o mayores (DSM IV)
- Tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I, en monoterapia o como complemento del litio o valproato de sodio (DSM IV)
- Tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar. Además, está indicado para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I, como un complemento de litio o valproato de sodio (DSM IV)
- Terapia adyuvante de los antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (MDD).

#### **¿Quiénes no deben tomar QUET XR?**

No tome este medicamento si usted es alérgico a la quetiapina fumarato o cualquiera de los ingredientes de QUET XR.

#### **¿Qué cuidados debe tener antes de tomar QUET XR?**

**Antes de iniciar el tratamiento, informe a su médico si tiene:**

- Diabetes, antecedentes familiares de niveles elevados de azúcar
- Niveles altos de colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL o niveles bajos de colesterol HDL
- Presión alta o baja
- Recuentos bajo de glóbulos blancos
- Cataratas
- Convulsiones
- Problemas de tiroides
- Niveles altos de prolactina
- Problemas cardíacos
- Problemas de hígado
- Cualquier otra condición médica
- Embarazo y Lactancia: Si Ud está embarazada o dando de mamar comuníquelo a su médico antes de iniciar el tratamiento. Se conoce que QUET XR produce daños al feto y puede pasar a la leche materna.

### ¿Cómo debo tomar este medicamento?

-Tome QUET XR exactamente como su médico le indicó. No cambie la dosis por decisión propia.  
-Tome QUET XR por la boca, con una comida liviana o sin comida. Debe tragarse entero y no partir o masticar.

**-Si usted siente que debe dejar de tomar QUET XR hable con su médico primero.**

-Si olvida de tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Si está cerca de la siguiente dosis, saltéela. Solo tome la siguiente dosis en el horario regular. No tome dos dosis juntas salvo que se lo indique su médico. Si no está seguro sobre la dosis que debe tomar, llame a su médico.

### ¿Qué debo evitar mientras tome QUET XR?

- No maneje, opere maquinarias, o haga actividades peligrosas hasta que no sepa como lo afecta QUET XR, puede hacerlo sentir somnoliento.
- Evite deshidratarse o acalorarse en exceso:  
No se ejercite en exceso  
Si hace mucho calor, manténgase en un ambiente lo más fresco posible
- No se exponga al sol. No use demasiada ropa o muy pesada  
Beba mucha agua
- No beba alcohol mientras tome QUET XR. Puede empeorar algunos efectos no deseados.

### ¿Cuáles son los efectos secundarios que podría provocar este medicamento?

#### **QUET XR puede causar efectos adversos serios:**

Algunos pacientes pueden presentar cambios de conducta, agresión, irritabilidad, pensamientos e ideas de muerte. Los familiares deben estar atentos a estos síntomas y comunicarlos inmediatamente al médico.

- **Caídas** pueden ocurrir en algunas personas que tomen QUET XR. Estas caídas pueden causar lesiones graves
- **Alto nivel de azúcar en sangre (hiperglucemia).** Niveles altos de azúcares pueden ocurrir si usted tiene o no diabetes: Los niveles altos de azúcar puede llevar a:
  - Acumulación de ácido en sangre debido a cetonas (cetoacidosis)
  - Coma
  - Muerte

Los aumentos de azúcar en sangre pueden ocurrir en algunas personas que tomen QUET XR. Aumentos extremos pueden llevar a coma o muerte. Si usted tiene diabetes o factores de riesgo para diabetes (tales como sobrepeso o antecedentes familiares) su médico debe chequear su azúcar en sangre antes de empezar el tratamiento con QUET XR y durante el tratamiento.

Llame a su médico si usted tiene alguno de los siguientes síntomas de nivel alto de azúcar en sangre (hiperglucemia) mientras toma QUET XR:

- Tiene mucha sed
  - Necesita orinar más de lo normal
  - Se siente muy hambriento
  - Se siente débil y cansado
  - se siente mal del estómago
  - se siente confundido, o tiene aliento con olor a fruta
- 
- **Niveles altos de grasa en sangre (colesterol y triglicéridos altos)** Los niveles altos de grasa en sangre pueden ocurrirles a personas tratadas con QUET XR. Usted puede no tener ningún síntoma, por lo tanto, su médico debe chequear su colesterol y triglicéridos durante el tratamiento con QUET XR.
  - **Aumento de peso.** Es común aumentar de peso al tomar QUET XR por lo tanto usted y su médico deben chequear su peso regularmente. Hable con su médico acerca de como controlar su peso, comiendo sano, con una dieta balanceada y ejercitándose.
  - **Movimientos que no puede controlar en su cara, lengua y otras partes de cuerpo (discinesia tardía)** Estos pueden ser signos de una condición seria. La discinesia tardía puede no irse, aunque usted deje de tomar QUET XR. La discinesia puede también empezar después de que deja de tomar QUET XR.
  - **Presión baja (hipotensión ortostática),** incluyendo aturdimiento o desmayos causado por un cambio brusco de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea cuando se levanta demasiado rápido de estar sentado o acostado.
  - **Aumento de la presión en niños y adolescentes,** el médico debe chequear la presión arterial en niños y adolescentes antes de empezar un tratamiento con QUET XR y durante el tratamiento.
  - **Recuento bajo de glóbulos blancos**
  - **Cataratas**
  - **Convulsiones**
  - **Problemas de tiroides:** Su médico puede hacerle análisis de sangre para chequear el nivel de hormona tiroidea
  - **Aumento en los niveles de prolactina:** Su médico puede hacerle análisis de sangre para corroborar sus niveles de prolactina
  - **Somnolencia, sensación de cansancio, dificultad para pensar y realizar actividades normales**
  - **Aumento de la temperatura corporal**
  - **Dificultad para tragar**
  - **Problemas para dormir o para permanecer dormido (insomnio), náuseas, o vómitos si usted deja repentinamente de tomar QUET XR.** Estos síntomas generalmente mejoran una semana después.

**Los efectos adversos más comunes con QUET XR incluyen:**

- Sequedad bucal
- Constipación
- Mareos
- Aumento del apetito
- Malestar estomacal
- Fatiga
- Congestión nasal
- Dificultad para el movimiento

Estos no son todos los posibles efectos adversos de QUET XR. Para más información, consulte a su médico o farmacéutico.

**¿Cómo debo almacenar o desechar este medicamento?**

Conservar a temperatura entre 15 y 30°C

**¿Que debo hacer en caso de una sobredosis?**

En caso de una sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional Dr. A. Posadas: (01) 4654-6648/4658-7777.

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

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

**¿Qué contiene QUET XR?**

*Cada Comprimido de QUET XR contiene:*

Quetiapina 50 mg (como quetiapina hemifumarato 57,56 mg)

Excipientes: celulosa microcristalina (Avicel PH 102) 284,44 mg, dióxido de titanio 3,63 mg, dióxido de silicio coloidal 2,50 mg, estearato de magnesio vegetal 5 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 10,24 mg, polietilenglicol 1,01 mg, butilhidroxitolueno 0,50 mg, citrato de sodio dihidrato 50 mg, óxido de hierro amarillo 0,13 mg, óxido de polietileno 100 mg

**Información adicional**

QUET XR se presenta en envases de 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

**Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema actual.**

**No lo recomiende a otras personas.**

**País de procedencia: Brasil**

Elaborado hasta granel por **Eurofarma Laboratórios S.A.**

Rodovia Presidente Castelo Branco N° 3565 Km 35,6

Barrio Itaqui - Itapevi –San Pablo - Brasil

Código postal: 06696-000

Acondicionamiento primario y secundario por **EUROFARMA ARGENTINA S.A**

Av. San Martín 4550, La Tablada.

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

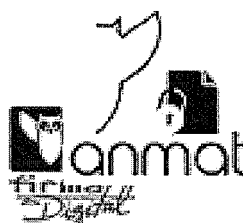
Tel/fax: (5411) 4003-6400

**Directora Técnica: Farm. Paula M. Budnik**

Fecha de última revisión ANMAT:



**BASSETTO Andres Horacio**



**BUDNIK Paula Mariel**

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**PROYECTO DE PROSPECTO****QUET XR****QUETIAPINA 50 mg****Comprimidos recubiertos de liberación prolongada**

Venta Bajo Receta Archivada

**FORMULA CUALICUANTITATIVA****Cada Comprimido de QUET XR contiene:**

Quetiapina 50 mg (como quetiapina hemifumarato 57,56 mg)

Excipientes: celulosa microcristalina (Avicel PH 102) 284,44 mg, dióxido de titanio 3,63 mg, dióxido de silicio coloidal 2,50 mg, estearato de magnesio vegetal 5 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 10,24 mg, polietilenglicol 1,01 mg, butilhidroxitolueno 0,50 mg, citrato de sodio dihidrato 50 mg, óxido de hierro amarillo 0,13 mg, óxido de polietileno 100 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antipsicótico  
Código ATC: N05AH04

**INDICACIONES**

- Tratamiento de la esquizofrenia en pacientes de 13 años o mayores (DSM IV)
- Tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I, en monoterapia o como complemento del litio o valproato de sodio (DSM IV)
- Tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar. Además, está indicado para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I, como un complemento de litio o valproato de sodio (DSM IV)
- Terapia adyuvante de los antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (MDD).

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS****Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción de Quetiapina en el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor (MDD) es desconocido. Sin embargo, su eficacia en la esquizofrenia podría estar mediada a través de una combinación de antagonismo a la dopamina tipo 2 (D2) y a serotonina tipo 2A (5HT2A). El metabolito activo, N-desalquilquetiapina (norquetiapina) tiene una actividad similar sobre los receptores D2 pero mayor actividad sobre los receptores 5HT2A que el fármaco original (quetiapina). La eficacia de la quetiapina en la depresión bipolar y el trastorno depresivo mayor puede explicarse, en parte, por la gran afinidad y los potentes efectos inhibidores que la norquetiapina exhibe por el transportador de norepinefrina.

El antagonismo sobre los receptores que no sean de dopamina y serotonina, con afinidades similares o mayores, puede explicar alguno de los otros efectos de la quetiapina y norquetiapina: el antagonismo sobre receptores de histamina H1 puede explicar la somnolencia, el antagonismo sobre receptores  $\alpha_1$  b adrenérgicos puede explicar la hipotensión ortostática y el antagonismo sobre los receptores muscarínicos M1 puede explicar los efectos anticolinérgicos.

### Farmacodinamia

La quetiapina y la norquetiapina tienen afinidad por varios receptores de neurotransmisores como la dopamina D1 y D2, la serotonina 5HT1A y 5HT2A, la histamina H1, los receptores muscarínicos M1,  $\alpha$  1b adrenérgicos y  $\alpha$ 2. La quetiapina se diferencia de la norquetiapina en no tener ninguna afinidad apreciable por los receptores muscarínicos M1, mientras que norquetiapina tiene alta afinidad. La quetiapina y norquetiapina carecen de afinidad apreciable por los receptores benzodiazepínicos.

Tabla: Afinidad de los receptores (Ki, nM) para quetiapina y norquetiapina

Receptor	Quetiapina	Norquetiapina
dopamina D1	428	99.8
dopamina D2	626	489
serotonina 5HT1A	1040	191
serotonina 5HT2A	38	2.9
Transportador de norepinefrina	> 10000	34.8
histamina H1	4.41	1.15
Adrenérgicos $\alpha$ 1b	14.6	46.4
Adrenérgicos $\alpha$ 2	617	1290
Muscarínicos M1	1086	38.3
Benzodiazepina	> 10000	> 10000

### Efecto sobre el intervalo QT

En los ensayos clínicos no se asoció a la quetiapina con un aumento persistente en los intervalos QT. Sin embargo, el efecto sobre el QT no se ha evaluado sistemáticamente en estudios exhaustivos. En la experiencia post-comercialización hubo casos notificados de prolongación QT en pacientes con sobredosis de quetiapina, en pacientes con enfermedades concomitantes y en pacientes que toman medicamentos de los que se sabe que causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

### Farmacocinética

#### Adultos

Después de la dosificación múltiple de quetiapina hasta una dosis diaria total de 800 mg, administrada en dosis parciales, la concentración en plasma de quetiapina y norquetiapina, el principal metabolito activo de la quetiapina, fue proporcional a la dosis total diaria. La acumulación es predecible a dosis múltiples. La Cmax y el ABC medios en el estado de equilibrio de norquetiapina son aproximadamente 21-27% y 46-56%, respectivamente, de la observada para la quetiapina. La eliminación de quetiapina es principalmente a través del metabolismo hepático. La vida media terminal es de aproximadamente 7 horas para quetiapina y aproximadamente 12 horas para norquetiapina, dentro del intervalo de dosis terapéuticas. Se espera que se alcancen las concentraciones del estado de equilibrio dentro de los dos días de dosificación. Es poco probable que Quetiapina interfiera con el metabolismo de los fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450.

#### Niños y Adolescentes

En el estado de equilibrio, la farmacocinética del compuesto original, en niños y adolescentes (10-17 años de edad), fue similar a la de los adultos. Sin embargo, cuando se ajusta por dosis y peso, el ABC y la Cmax del compuesto original fue 41% y 39% menor, respectivamente, en los niños y adolescentes que en los adultos. Para el metabolito activo, norquetiapina, el ABC y la Cmax fueron 45% y 31% mayores, respectivamente, en los niños y adolescentes que en los adultos. Al ajustar por la dosis y el peso, la farmacocinética del metabolito norquetiapina, fue similar entre los niños y los adolescentes y adultos.

### Absorción

El fumarato de quetiapina alcanza concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 6 horas después de la administración. Cuando QUET XR se dosifica una vez al día, en el estado estacionario, tiene una biodisponibilidad comparable a una dosis diaria total equivalente de quetiapina comprimido simple dosificado dos veces al día. Se encontró que una comida rica en grasas (aproximadamente 800 a 1000 calorías) produce aumentos estadísticamente significativos en la C<sub>max</sub> y el ABC de QUET XR de 44% a 52% y de 20% a 22 %, para los comprimidos de 50 mg y 300 mg respectivamente. En comparación, una comida liviana (aproximadamente 300 calorías) no tuvo ningún efecto significativo sobre la C<sub>max</sub> o ABC de la quetiapina. Se recomienda tomar QUET XR sin alimentos o con una comida liviana.

### 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 las concentraciones terapéuticas. In vitro, la quetiapina no afectó la unión de la warfarina o del diazepam a la albúmina sérica. 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 quetiapina marcada con C<sup>14</sup>, menos de 1% de la dosis administrada se excreta como fármaco inalterado, lo que indica que la quetiapina es altamente metabolizada. Aproximadamente el 73% y el 20% de la dosis se recuperó en la orina y heces, respectivamente. La fracción media de dosis de quetiapina libre y su principal metabolito activo se excreta en la orina en <5%.

La quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado. Las principales vías metabólicas son la sulfoxidación del metabolito sulfóxido y la oxidación del metabolito ácido de origen; ambos metabolitos son farmacológicamente inactivos. Los estudios in vitro que utilizan microsomas hepáticos humanos revelaron que la isoenzima 3A4 del citocromo P450 está implicada en el metabolismo de la quetiapina a su principal metabolito inactivo, el sulfóxido y en el metabolismo de su metabolito activo norquetiapina.

### Edad

El clearance oral de quetiapina se redujo en un 40% en los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años, n = 9) en comparación con los pacientes más jóvenes (n =12) y puede ser necesario ajustar la dosis.

### Género

No hay efecto de género en la farmacocinética de quetiapina.

### Raza

No hay efecto raza sobre la farmacocinética de quetiapina.

### Tabaco

Fumar no tiene ningún efecto sobre el aclaramiento oral de quetiapina.

### Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave (CL<sub>cr</sub>= 10 a 30 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>, N = 8) tuvieron un aclaramiento oral medio un 25% más bajo que los pacientes normales (CL<sub>cr</sub>> 80 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>, N = 8), pero las concentraciones de quetiapina en plasma en los sujetos con insuficiencia renal estuvieron dentro del rango de concentraciones observadas en sujetos normales que recibieron la misma dosis. Por lo tanto, no se necesita un ajuste de la dosis en estos pacientes

### Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática (n = 8) mostraron un aclaramiento oral medio 30% inferior para quetiapina que los pacientes normales. En 2 de 8 pacientes con insuficiencia hepática, las ABC y la Cmax fueron 3 veces mayores que las observadas típicamente en sujetos sanos. Dado que la quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado, se esperan niveles plasmáticos más altos en la población con trastorno hepático y puede ser necesario un ajuste de la dosis.

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Los comprimidos QUET XR deben tragarse enteros y no dividirse, masticarse ni triturarse.

Se recomienda que QUET XR se tome sin alimentos o con una comida liviana (aproximadamente 300 calorías)

QUET XR debe administrarse una vez al día, preferiblemente por la noche.

La dosis inicial, la titulación, el rango de dosis y la dosis máxima recomendada de QUET XR para cada indicación aprobada se muestra en la Tabla 1 a continuación. Después de la dosificación inicial, se pueden hacer ajustes hacia arriba o hacia abajo, si es necesario, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerancia del paciente.

Si el médico decide continuar el tratamiento deberá evaluar periódicamente cada caso en particular.

**Tabla 1 Dosificación recomendada para QUET XR**

Indicación	Dosis inicial y titulación	Dosis recomendada	Dosis máxima
Esquizofrenia -adultos	Día 1: 300 mg / día Los aumentos de dosis se pueden hacer a intervalos tan cortos como 1 día y en incrementos de hasta 300 mg / día	400-800 mg / día	800 mg / día
Esquizofrenia-adolescentes (13 a 17 años)	Día 1: 50 mg / día Día 2: 100 mg / día Día 3: 200 mg / día Día 4: 300 mg / día Día 5: 400 mg / día	400-800 mg / día	800 mg / día
Mantenimiento esquizofrenia Monoterapia-Adultos	n / a	400-800 mg / día	800 mg / día
Trastorno bipolar I maníaco o mixto-monoterapia aguda o complemento de litio o valproato de sodio-Adultos	Día 1: 300 mg / día Día 2: 600 mg / día Día 3: entre 400 y 800 mg / día	400-800 mg / día	800 mg / día
Trastorno bipolar I, maníaco-monoterapia aguda Niños y Adolescentes (10 a 17 años)	Día 1: 50 mg / día Día 2: 100 mg / día Día 3: 200 mg / día Día 4: 300 mg / día Día 5: 400 mg / día	400-600 mg / día	600 mg / día
Trastorno bipolar, episodios depresivos -adultos	Día 1: 50 mg / día Día 2: 100 mg / día Día 3: 200 mg / día Día 4: 300 mg / día	300 mg / día	300 mg / día
Trastorno bipolar I mantenimiento - Adjunto a litio o valproato de sodio-Adultos	n / a	400-800 mg / día	800 mg / día
Trastorno depresivo mayor- Terapia adyuvante con Antidepresivos-Adultos	Día 1: 50 mg / día Día 2: 50 mg / día Día 3: 150 mg / día	150-300 mg / día	300 mg / día

n / a-no aplicable

-La eficacia del tratamiento de la esquizofrenia en pacientes de 13 años o mayores (DSM IV), fue demostrada en un estudio de 6 semanas y un estudio de mantenimiento en adultos. Para los pacientes de 13 a 17 años la eficacia se sustenta por 3 estudios clínicos de 6 semanas en adultos con esquizofrenia y un estudio de 6 semanas en adolescentes con esquizofrenia

-La eficacia del tratamiento de episodios maníacos o mixtos de trastorno bipolar I ha sido demostrada en un estudio de 3 semanas en adultos con episodios maníacos o mixtos asociados con trastorno bipolar I. La eficacia se sustenta por dos ensayos de 12 semanas y un ensayo adjunto de tres semanas en adultos con episodios maníacos asociados a trastorno bipolar I así como un estudio de monoterapia de tres semanas en niños y adolescentes (10-17 años) con episodios maníacos asociados a trastorno bipolar I.

-Respecto de la indicación para el tratamiento de episodios depresivos mayores asociados a trastorno bipolar, la eficacia fue demostrada en un estudio de 8 semanas en adultos con trastorno bipolar I y II y sustentado por dos estudios de 8 semanas en adultos con trastorno bipolar I y II.

-Para el mantenimiento del trastorno bipolar I, como adjunto al litio o valproato, la eficacia fue extrapolada de dos estudios de mantenimiento en adultos. La efectividad de la monoterapia para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I no se ha evaluado sistemáticamente en ensayos controlados.

-La eficacia como terapia adjunta a los antidepresivos para el trastorno depresivo mayor (MDD) fue establecida en un estudio de 6 semanas en adultos con MDD que no tuvieron una respuesta adecuada al tratamiento con antidepresivos.

#### Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I y la esquizofrenia

Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para tal tratamiento.

#### Modificaciones de dosis en pacientes ancianos

Se debe considerar un menor ritmo de ajuste de la dosis y un target de dosis más bajo en los ancianos y en los pacientes que están debilitados o que tienen una predisposición a reacciones de hipotensión. Cuando sea indicado, el aumento de la dosis debe realizarse con precaución en estos pacientes.

Los pacientes ancianos deben comenzar con QUET XR 50 mg / día y la dosis se puede aumentar en incrementos de 50 mg / día dependiendo de la respuesta clínica y la tolerancia individual del paciente.

#### Modificaciones de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática deben comenzar con QUET XR 50 mg / día. La dosis se puede aumentar a diario en incrementos de 50 mg / día hasta una dosis eficaz, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerancia del paciente.

#### Modificaciones de dosis cuando se usa con inhibidores de la CYP3A4

La dosis de QUET XR se debe reducir a un sexto de la dosis original cuando se co-administra con un inhibidor potente del CYP3A4 (Por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, indinavir, ritonavir, nefazodona, etc.). Cuando se interrumpe el inhibidor de CYP3A4, la dosis de QUET XR se debe aumentar en 6 veces.

#### Modificaciones de dosis cuando se utiliza con inductores de la CYP3A4

La dosis de QUET XR debe aumentarse hasta 5 veces la dosis original cuando se utiliza en combinación con un inductor potente del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan, etc.) para el tratamiento crónico de una enfermedad (es decir, mayor de 7-14 días). La dosis debe ajustarse en base a la respuesta clínica y a la tolerancia de cada paciente.

Cuando se interrumpe el inductor de la CYP3A4, la dosis de QUET XR debe reducirse al nivel original dentro de los 7 a 14 días.

### Reinicio de la terapia en pacientes discontinuados previamente

Aunque no hay datos para abordar específicamente cómo re-iniciar el tratamiento, se recomienda que al reiniciar la terapia de los pacientes que han suspendido QUET XR durante más de una semana se siga el esquema de dosis inicial. Al reiniciar en pacientes que han suspendido QUET XR por menos de una semana, no es necesario el aumento gradual de la dosis y puede reiniciarse con la dosis de mantenimiento.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a la quetiapina o a cualquiera de los excipientes de la formulación de QUET XR. Han sido notificadas reacciones anafilácticas en pacientes tratados con quetiapina.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte.

Según la información de estudios clínicos publicados las causas de muerte fueron variadas, aunque la mayoría parecieron ser cardiovasculares (ej. Paro cardíaco, muerte súbita) o infecciones (ej. Pulmonía)

Los estudios observacionales sugieren que, de forma similar a los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con fármacos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. La extensión en que los resultados del aumento de la mortalidad, en los estudios observacionales, puede ser atribuida al fármaco antipsicótico en contraposición con alguna característica de los pacientes, no está clara.

QUET XR no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

### Pensamientos y conductas suicidas en adolescentes y adultos jóvenes

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD), tanto adultos como niños, pueden experimentar empeoramiento de su depresión y / o la aparición de ideación y conducta suicida (tendencia suicida) o cambios inusuales en la conducta, estén o no tomando medicamentos antidepresivos, y este riesgo puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y otros trastornos psiquiátricos y estos trastornos en sí son los predictores más fuertes de suicidio. Existe, sin embargo, una preocupación desde hace mucho tiempo sobre que los antidepresivos pueden tener un papel en la inducción de empeoramiento de la depresión y la aparición de tendencias suicidas en algunos pacientes durante las primeras fases del tratamiento. Los análisis conjuntos de ensayos controlados con placebo a corto plazo de fármacos antidepresivos (ISRS y otros) demostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (tendencia suicida) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (edades 18-24) 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 placebo en adultos mayores de 24 años; en adultos mayores de 65 años hubo una reducción con los antidepresivos en comparación con el placebo.

Según la información publicada no ocurrieron suicidios en ninguno de los estudios clínicos con pacientes pediátricos. Si los hubo en estudios clínicos de adultos, pero el número no fue suficiente para poder sacar conclusiones sobre el efecto de la droga sobre el suicidio.

**Todos los pacientes en tratamiento con antidepresivos para cualquier indicación deben ser controlados de manera adecuada y se debe observar de cerca el empeoramiento clínico, las tendencias suicidas y los cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses de la terapia con medicamentos, o en los momentos de cambios de dosis, ya sea aumentos o disminuciones.**

Se han notificado los siguientes síntomas en adultos y pacientes pediátricos tratados con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor, así como para otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotriz), hipomanía y manía. Aunque una relación causal entre la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y / o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la preocupación de que estos síntomas pueden presentarse como precursores de tendencias suicidas emergentes.

Debería considerarse la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de suspender la medicación, en pacientes cuya depresión empeora persistentemente, o que están experimentando tendencias suicidas emergentes o síntomas que podrían ser precursores al empeoramiento de la depresión o a las tendencias suicidas, especialmente si estos síntomas son graves, de comienzo brusco, o no eran parte de los síntomas presentados por el paciente.

**Las familias y las personas a cargo de los pacientes en tratamiento con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, tanto psiquiátricas y no psiquiátricas, deben ser alertados sobre la necesidad de controlar a los pacientes acerca de la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento y el resto de los síntomas descritos anteriormente, así como sobre la aparición de tendencias suicidas, y para que informen estos síntomas de inmediato a los médicos. El control debe incluir la observación diaria por parte de la familia y personas a cargo.** Las prescripciones para QUET XR debe realizarse por la menor cantidad de comprimidos posibles consistentes con un buen manejo del paciente, para reducir los riesgos de sobredosis.

#### Detección de pacientes con trastorno bipolar

Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial de un trastorno bipolar. Se cree que generalmente tratar ese episodio únicamente con un antidepresivo puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, incluyendo QUET XR, los pacientes con síntomas depresivos deben ser adecuadamente evaluados para determinar si hay riesgo de trastorno bipolar, tal evaluación debe incluir una historia psiquiátrica detallada incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión.

#### Reacciones adversas cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular, en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia

De acuerdo a la información publicada sobre ensayos controlados con placebo con risperidona, aripiprazol y olanzapina en pacientes de edad avanzada con demencia, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluyendo muertes, en comparación con los sujetos tratados con placebo. QUET XR no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

#### Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

En ocasiones, ha sido notificado un complejo de síntomas, potencialmente mortal, conocido como síndrome neuroléptico maligno (SNM) en asociación con la administración de fármacos antipsicóticos, incluyendo quetiapina. Se han reportado casos raros de SNM con quetiapina.

Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso irregular o presión arterial, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir creatinfosfoquinasa elevada, mioglobulinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

La evaluación diagnóstica de los pacientes con este síndrome es complicada. Para llegar a un diagnóstico, es importante excluir los casos en que la presentación clínica incluye tanto una enfermedad médica grave (por ejemplo, neumonía, infección sistémica, etc.) como signos o síntomas extrapiramidales no tratados o tratados inadecuadamente (SEP). Otras consideraciones importantes

en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre de drogas y patologías primarias del sistema nervioso central (SNC).

El tratamiento del SNM debe incluir: 1) la suspensión inmediata de los fármacos antipsicóticos y otros medicamentos no esenciales para la terapia concurrente; 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico; y 3) tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante para el que exista tratamiento específico. No hay un acuerdo general acerca del régimen de tratamiento farmacológico específico para el SNM.

Si un paciente requiere tratamiento con fármacos antipsicóticos después de recuperarse del SNM, la reintroducción potencial de la terapia con el fármaco se debe considerar cuidadosamente. El paciente debe ser monitoreado cuidadosamente, ya que se han notificado recurrencias de SNM.

### Cambios metabólicos

Fármacos antipsicóticos atípicos se han asociado con cambios metabólicos que incluyen la hiperglucemia / diabetes mellitus, dislipidemia, y aumento de peso corporal. Mientras que todos los medicamentos de la clase han demostrado producir algún cambio metabólico, cada medicamento tiene su propio perfil de riesgo específico. En estudios clínicos, en algunos pacientes se observó un empeoramiento de más de uno de los parámetros metabólicos, de peso, glucosa en sangre, y lípidos. Los cambios en estos perfiles metabólicos deben ser manejados como sea clínicamente apropiado.

### *Hiperglucemia y Diabetes Mellitus*

Se han notificado en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, que incluyen la quetiapina, hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y anomalías en la glucosa es complicada por la posibilidad de un aumento del riesgo basal de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población general. Teniendo en cuenta estos factores, no se entiende por completo la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de un tratamiento relacionado con una hiperglucemia emergente como reacción adversa en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. No se dispone de estimaciones de riesgo precisas para reacciones adversas relacionadas con hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que se inician con antipsicóticos atípicos deben ser controlados regularmente por el empeoramiento del control de glucosa. Los pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que están comenzando un tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de glucosa sanguínea en ayuno al inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados respecto de los síntomas de hiperglucemia, que incluyen polidipsia, poliuria, polifagia, y debilidad. Los pacientes que desarrollen síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de glucosa en ayuno. En algunos casos la hiperglucemia se resuelve cuando se discontinúa los antipsicóticos atípicos, sin embargo, algunos pacientes requieren continuar con el tratamiento antidiabético luego de suspender la droga.

### *Dislipidemia*

De acuerdo a los estudios clínicos publicados, el porcentaje de pacientes, tratados por esquizofrenia, con cambios significativos en los niveles basales de colesterol y triglicéridos fueron del 18% (placebo: 7%) y 22% (placebo: 9%). Los parámetros del colesterol HDL y LDL no se midieron. En aquellos con depresión bipolar, los porcentajes de pacientes con cambios significativos respecto de los valores basales para los 4 parámetros lipídicos fueron: Colesterol total 9% (placebo: 6%), triglicéridos 14% (placebo: 9%), Colesterol LDL 6% (placebo: 5%) y Colesterol HDL 14% (placebo: 14%). No se encontraron estudios clínicos con resultados de parámetros lipídicos en pacientes con manía bipolar. Para niños y adolescentes de entre 10 y 17 años con depresión bipolar, los resultados publicados fueron: Colesterol 8% (7/83) vs 6% (5/84) para placebo; Triglicéridos: 28% (22/80) vs 9% (7/82) para placebo; Colesterol LDL: 2% (2/86) vs 4% (3/85) para placebo y Colesterol HDL 20% (13/65) vs 15% (11/74) para placebo.



### Aumento de peso

Se observaron aumentos de peso en los ensayos clínicos. Los pacientes que reciben quetiapina deben monitorear regularmente su peso.

Cuando se trata a pacientes pediátricos con QUET XR para cualquier indicación, debe evaluarse el aumento de peso contra lo esperado para un crecimiento normal.

### Disquinesia tardía

En pacientes tratados con antipsicóticos, que incluyen quetiapina, se puede desarrollar un síndrome de movimientos disquinéticos involuntarios potencialmente irreversible. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser más alta entre los ancianos, especialmente en las mujeres de edad avanzada, es imposible confiar en las estimaciones de prevalencia para predecir, al inicio del tratamiento antipsicótico, qué pacientes son propensos a desarrollar el síndrome. Se desconoce si los medicamentos antipsicóticos difieren en su potencial para causar disquinesia tardía.

Se cree que el riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que se convierta en irreversible aumenta a medida que aumenta la duración del tratamiento y la dosis total acumulada de los fármacos antipsicóticos administrados al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque con mucho menor frecuencia, después de períodos de tratamiento relativamente cortos con dosis bajas o incluso puede surgir después de la interrupción del tratamiento.

No hay tratamiento conocido para los casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o completamente, si se retira el tratamiento antipsicótico. El tratamiento antipsicótico en sí, sin embargo, puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y síntomas del síndrome y por lo tanto, posiblemente, pueda enmascarar el proceso subyacente. El efecto que la supresión sintomática tiene sobre la evolución a largo plazo del síndrome es desconocido.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, QUET XR debe prescribirse de la manera que minimice la aparición de disquinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico generalmente debe reservarse para los pacientes que parecen sufrir de una enfermedad crónica de la que (1) se sabe que responde a los fármacos antipsicóticos, y (2) para quienes no están disponibles tratamientos alternativos, igualmente eficaces, pero potencialmente menos dañinos o apropiados. En pacientes que requieran tratamiento crónico, debe buscarse la dosis más baja y la duración más corta de tratamiento que produce una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de tratamiento continuo se debe reevaluar periódicamente.

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

### Hipotensión

La quetiapina puede inducir hipotensión ortostática asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período de ajuste de la dosis inicial, lo que probablemente refleja sus propiedades antagonistas  $\alpha$ 1-adrenérgicas. La hipotensión ortostática, los mareos y el síncope pueden provocar caídas.

La quetiapina debe utilizarse con especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o trastornos de la conducción), o condiciones cerebrovasculares que predisponen a los pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos). Si se produce hipotensión durante la titulación de la dosis target, es adecuado retornar a la dosis previa en el programa de titulación.

### Caídas

Los medicamentos antipsicóticos atípicos, incluyendo QUET XR, pueden causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial, lo que puede llevar a caídas, y consecuentemente, fracturas u otras lesiones. Para pacientes con enfermedades, condiciones o medicación que pueda exacerbar estos efectos, se debe hacer una evaluación completa sobre el

riesgo de caídas antes de iniciar con un tratamiento antipsicótico y de manera recurrente para pacientes con tratamientos a largo plazo con antipsicóticos.

#### Aumento de la presión arterial (niños y adolescentes)

La presión arterial en niños y adolescentes se debe medir a principio del tratamiento y periódicamente durante el mismo.

#### Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

En los ensayos clínicos publicados y en la experiencia post-comercialización se han notificado acontecimientos de leucopenia / neutropenia temporalmente relacionadas con agentes antipsicóticos atípicos, incluyendo fumarato de quetiapina. Se ha notificado también agranulocitosis (incluidos casos fatales).

Los posibles factores de riesgo para la leucopenia / neutropenia incluyen un recuento preexistente de glóbulos blancos (WBC) bajo y antecedentes de leucopenia / neutropenia inducida por medicamentos. Los pacientes con WBC bajo preexistente o antecedentes de leucopenia / neutropenia inducida por medicamentos deben monitorear su recuento sanguíneo completo (RSC) frecuentemente durante los primeros meses de la terapia y deben abandonar QUET XR ante la primera señal de un descenso del recuento de glóbulos blancos, en ausencia de otros factores causales.

Los pacientes con neutropenia deben monitorearse cuidadosamente por la aparición de fiebre u otros síntomas o signos de infección y deben tratarse rápidamente si se producen estos síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos  $<1.000 / \text{mm}^3$ ) deben suspender QUET XR y hacer un seguimiento de su recuento de glóbulos blancos hasta la recuperación.

#### Cataratas

Se observó el desarrollo de cataratas en asociación con el tratamiento con quetiapina en estudios crónicos con perros. También se han observado cambios en el cristalino en los adultos, niños y adolescentes durante el tratamiento con quetiapina a largo plazo, aunque no se ha establecido una relación causal con el uso de quetiapina. Sin embargo, la posibilidad de cambios no se puede excluir en este momento. Por lo tanto, se recomienda el examen del cristalino por métodos adecuados para detectar la formación de cataratas, como el examen con lámpara de hendidura u otros métodos apropiadamente sensibles, al inicio del tratamiento o poco después y a intervalos de 6 meses durante el tratamiento crónico.

#### Prolongación del intervalo QT

En la experiencia post-comercialización hubo casos informados de prolongación del intervalo QT en pacientes con sobredosis de quetiapina, en pacientes con enfermedades concomitantes y en pacientes que toman medicamentos de los que se sabe que causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

Se debe evitar el uso de quetiapina en combinación con otros fármacos de los que se sabe que prolongan el intervalo QT, incluyendo antiarrítmicos de Clase 1A (por ejemplo, quinidina, procainamida) o antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol), medicación antipsicótica (por ejemplo, ziprasidona, clorpromazina, tioridazina), antibióticos (por ejemplo, la gatifloxacina, moxifloxacina) o cualquier otra clase de medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, pentamidina, acetato de levometadilo, metadona).

La quetiapina también debe evitarse en circunstancias que puedan aumentar el riesgo de aparición de torsade de pointes y / o muerte súbita, que incluye (1) antecedentes de arritmias cardíacas tales como bradicardia; (2) hipocalcemia o hipomagnesemia, (3) el uso concomitante de otros fármacos que prolongan el intervalo QTc y (4) la presencia de prolongación congénita del Intervalo QT.

También se debe tener cuidado cuando se prescriba quetiapina a pacientes con mayor riesgo de prolongación del intervalo QT (por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, ancianos, insuficiencia cardíaca congestiva e hipertrofia cardíaca).

### Convulsiones

Al igual que con otros antipsicóticos, el fumarato de quetiapina, se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que potencialmente puedan reducir el umbral convulsivo, por ejemplo, la demencia de Alzheimer. Las condiciones que disminuyen el umbral convulsivo pueden ser más prevalentes en la población de 65 años o mayores.

### Hipotiroidismo

La información sobre ensayos clínicos publicada mostró disminuciones en los niveles de las hormonas tiroideas relacionadas con la dosis. En el extremo superior del rango de dosis terapéutica la reducción de la tiroxina total y libre (T4), de aproximadamente 20%, fue máxima en las primeras seis semanas de tratamiento y se mantuvo sin adaptación o progresión durante el tratamiento crónico. En casi todos los casos, la interrupción del tratamiento con quetiapina se asoció con una reversión de los efectos sobre la T4 libre y total, independientemente de la duración del tratamiento. El mecanismo por el cual la quetiapina afecta el eje de la tiroides no está claro. Si existe un efecto sobre el eje hipotálamo-hipófisis, la medición de TSH por sí sola puede no reflejar con precisión el estado tiroideo del paciente, por lo tanto, deberá medirse TSH y T4 libre, además de la evaluación clínica, al inicio y durante el seguimiento.

### Hiperprolactinemia

Al igual que otros fármacos que antagonizan con los receptores de dopamina D2, QUET XR eleva los niveles de prolactina en algunos pacientes y la elevación puede persistir durante la administración crónica. La hiperprolactinemia, independientemente de la etiología, puede suprimir la GnRH hipotalámica, lo que resulta en una secreción de gonadotropina hipofisaria reducida. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva perjudicando la esteroidogénesis gonadal tanto en pacientes femeninos y masculinos. Se ha notificado galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que reciben compuestos que elevan la prolactina. Cuando la hiperprolactinemia se asocia con hipogonadismo, a largo plazo, puede conducir a una menor densidad ósea tanto en mujeres como en hombres.

Experimentos de cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los casos de cáncer de mama humanos dependen de la prolactina *in vitro*, un factor de potencial importancia si se considera prescribir estas drogas a pacientes con antecedentes de cáncer de mama. Como es común con compuestos que aumentan la liberación de prolactina, se observó neoplasia de la glándula mamaria y las células de los islotes pancreáticos en aquellos estudios de carcinogenicidad realizados en ratas y ratones. No hay estudios clínicos ni epidemiológicos que hayan demostrado hasta el momento una asociación entre la administración crónica de esta clase de drogas y la tumorigénesis en humanos, pero la evidencia es limitada para llegar a conclusiones.

### Potencial de Deterioro Cognitivo y Motriz

La somnolencia fue la reacción adversa informada más comúnmente en pacientes tratados con quetiapina, especialmente durante el período de 3 días de ajuste de la dosis inicial. Dado que la quetiapina tiene potencial de afectar el razonamiento, el pensamiento o las habilidades motrices, los pacientes deben ser advertidos sobre la realización de actividades que requieran alerta mental, tales como el funcionamiento de un vehículo a motor (incluyendo automóviles) o manejar maquinaria peligrosa, hasta que tengan la certeza de que la terapia con quetiapina no los afecta negativamente. La somnolencia puede provocar caídas.

### Regulación de la Temperatura Corporal

Se ha atribuido a los agentes antipsicóticos la interrupción de la capacidad para reducir la temperatura corporal. Se aconseja tener cuidado al prescribir QUET XR a los pacientes que puedan experimentar condiciones que contribuyan a una elevación de la temperatura corporal, por ejemplo, ejercicio vigoroso, exposición al calor extremo, o pacientes que reciben medicación concomitante con actividad anticolinérgica o que estén sujetos a deshidratación.

### Disfagia

Se ha asociado la dismotilidad esofágica y la aspiración con el uso de drogas antipsicóticas. La neumonía por aspiración es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada, en particular en aquellos con demencia de Alzheimer avanzada. QUET XR y otros medicamentos antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

### Síndrome de Interrupción

Se han descritos síntomas de abstinencia aguda, como insomnio, náuseas y vómitos tras la interrupción brusca de los fármacos antipsicóticos atípicos, incluyendo fumarato de quetiapina. Se aconseja la reducción gradual de la dosis.

### Embarazo

QUET XR debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

### Lactancia

QUET XR se excreta en la leche humana. Se debe tomar una decisión ente interrumpir la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la salud de la madre.

## INTERACCIONES

### **Efecto de otros fármacos sobre la quetiapina**

Los riesgos de usar QUET XR en combinación con otros medicamentos no han sido evaluados en estudios sistemáticos. Teniendo en cuenta los efectos primarios de QUET XR sobre el SNC, se debe tener precaución cuando se toma en combinación con otros medicamentos de acción central. La quetiapina potenció los efectos cognitivos y motrices del alcohol en un ensayo clínico en sujetos con trastornos psicóticos seleccionados, por lo tanto las bebidas alcohólicas deben limitarse al tomar quetiapina.

La exposición a la quetiapina se incrementa por los inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, indinavir, ritonavir, nefazodona, etc.) y disminuye con los inductores del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan, etc.). Será necesario ajustar la dosis de quetiapina si se administra conjuntamente con inductores o inhibidores potentes de la CYP3A4.

### Inhibidores del CYP3A4:

La coadministración de ketoconazol, un potente inhibidor del citocromo CYP3A4, dio como resultado un aumento significativo en la exposición a la quetiapina. La dosis debe reducirse a una sexta parte de la dosis original en pacientes co-administrados con un inhibidor potente del CYP3A4.

### Inductores del CYP3A4:

La coadministración de quetiapina y fenitoína, un inductor del CYP3A4 aumentó el aclaramiento oral medio de quetiapina en 5 veces. Puede ser necesario un aumento de la dosis de QUET XR de hasta 5 veces para mantener el control de los síntomas de la esquizofrenia en pacientes tratados con quetiapina y fenitoína u otros inductores potentes del CYP3A4 conocidos. Cuando se interrumpe el inductor del CYP3A4, la dosis de QUET XR debe reducirse al nivel original en un plazo de 7 a 14 días

Se estudiaron los efectos potenciales de varios medicamentos concomitantes sobre la farmacocinética de quetiapina.

### Efecto de la quetiapina sobre otras drogas

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

QUET XR puede antagonizar los efectos de los agonistas de la levodopa y de la dopamina.

No hay interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas de QUET y otros medicamentos basados en la vía CYP.

QUET XR y sus metabolitos son no-inhibidores importantes de las principales vías de metabolización CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4).

### REACCIONES ADVERSAS

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

Las incidencias de las RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina, se tabulan a continuación (Tabla 1):

**Tabla 1.- RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina**

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la siguiente forma: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos por sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia desconocida
<i>Trastornos de la sangre y del Sistema linfático</i>	Disminución de la hemoglobina <sup>22</sup>	Leucopenia <sup>1,26</sup> , disminución del recuento de neutrófilos, aumento de eosinófilos <sup>27</sup>	Trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas <sup>13</sup>	Agranulocitosis <sup>26</sup>		Neutropenia <sup>1</sup>
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas en la piel)		Reacción anafiláctica <sup>5</sup>	
<i>Trastornos endocrinos</i>		Hiperprolactinemia <sup>15</sup> , disminución de T <sub>4</sub> total <sup>24</sup> , disminución de T <sub>4</sub> libre <sup>24</sup> , disminución de T <sub>3</sub> total <sup>24</sup> , aumento de TSH <sup>24</sup>	Disminución de T <sub>3</sub> libre <sup>24</sup> , hipotiroidismo <sup>21</sup>		Secreción inapropiada de la hormona antidiurética	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Elevación de los niveles de triglicéridos séricos <sup>10,30</sup> Elevación del colesterol total (predominantemente colesterol LDL) <sup>11,30</sup> Disminución de colesterol HDL <sup>17,30</sup> , aumento de peso <sup>8,30</sup>	Aumento del apetito, aumento de glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos <sup>6,30</sup>	Hiponatremia <sup>19</sup> , diabetes Mellitus <sup>1,5</sup>	Síndrome metabólico <sup>29</sup>	Exacerbación de la diabetes pre-existente	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Sueños anormales y pesadillas, ideación		Sonambulismo y reacciones		

		suicida y comportamiento suicida <sup>20</sup>		relacionadas tales como hablar dormido y desorden alimenticio relacionado con el sueño		
Trastornos del sistema nervioso	Mareo <sup>4,16</sup> , somnolencia <sup>2,16</sup> , cefalea, síntomas extrapiramidales <sup>1,21</sup>	Disartria	Convulsiones <sup>1</sup> , síndrome de piernas inquietas, discinesia tardía <sup>1,5</sup> , síncope <sup>4,16</sup>			
Trastornos cardíacos		Taquicardia <sup>4</sup> , palpitaciones <sup>23</sup>	Prolongación del QT <sup>1,12,18</sup> Bradicardia <sup>32</sup>			
Trastornos oculares		Visión borrosa				
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática <sup>4,16</sup>		Tromboembolismo o venoso <sup>1</sup>		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea <sup>23</sup>	Rinitis			
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca	Estreñimiento, dispepsia, vómitos <sup>25</sup>	Disfagia <sup>7</sup>	Pancreatitis <sup>1</sup> , Obstrucción intestinal/íleo		
Trastornos hepatobiliares		Elevación de la alanina-aminotransferasa sérica (ALT) <sup>3</sup> , elevación de los niveles de gamma-GT <sup>3</sup>	Elevación de la aspartato-aminotransferasa sérica (AST) <sup>3</sup>	Ictericia <sup>5</sup> , hepatitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Angioedema <sup>5</sup> , síndrome de Stevens-Johnson <sup>5</sup>	Necrosis Epidérmica Tóxica, Eritema Multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Rabdomiolisis	
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria			
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales						Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos <sup>31</sup>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción sexual	Priapismo, galactorrea, hinchazón de las mamas, trastorno menstrual		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Síntomas de retirada (interrupción) <sup>1,9</sup>	Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, pirexia		Síndrome neuroléptico maligno <sup>1</sup> , hipotermia		
Exploraciones complementarias				Elevación de creatina-fosfoquinasa en sangre <sup>14</sup>		

1. Ver sección Advertencias y precauciones
2. Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de quetiapina.
3. En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde valores normales a >3xULN en cualquier momento) en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con quetiapina.
4. Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa1 adrenérgica, quetiapina puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis (ver sección 4.4).
5. El cálculo de la frecuencia de estas RAMs se ha realizado solamente a partir de los datos de post-comercialización.

6. Glucosa en sangre en ayunas  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7,0$  mmol/L) o glucosa en sangre sin estar en ayunas  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) en al menos una ocasión.
7. Se observó un aumento de la tasa de disfgia con quetiapina en relación a placebo solamente en los ensayos clínicos en depresión bipolar.
8. Basado en un aumento  $>7\%$  del peso corporal desde el valor inicial. Se produce predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.
9. Se han observado, más frecuentemente en ensayos clínicos en fase aguda, controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron los síntomas de interrupción, los siguientes síntomas de retirada: insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo, e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente después de una semana de interrupción.
10. Triglicéridos  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 2,258$  mmol/L) (pacientes  $\geq 18$  años de edad) o  $\geq 150$  mg/dL ( $\geq 1,694$  mmol/L) (pacientes  $< 18$  años de edad) en al menos una ocasión.
11. Colesterol  $\geq 240$  mg/dL ( $\geq 6,2064$  mmol/L) (pacientes  $\geq 18$  años de edad) o  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 5,172$  mmol/L) (pacientes  $< 18$  años de edad) en al menos una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol LDL de  $\geq 30$  mg/dL ( $\geq 0,769$  mmol/L). El cambio medio en los pacientes que tuvieron este aumento fue de  $41,7$  mg/dL ( $\geq 1,07$  mmol/L).
12. Ver el texto más abajo.
13. Plaquetas  $\leq 100 \times 10^9/L$  en al menos una ocasión.
14. Basado en los acontecimientos adversos de los ensayos clínicos las notificaciones de aumento de creatina-fosfocinasa en sangre no se asociaron con el síndrome neuroléptico maligno.
15. Niveles de prolactina (pacientes  $> 18$  años de edad):  $> 20$   $\mu\text{g/L}$  ( $> 869,56$  pmol/L) en varones;  $> 30$   $\mu\text{g/L}$  ( $> 1304,34$  pmol/L) en mujeres en cualquier momento.
16. Podría dar lugar a caídas.
17. Colesterol HDL:  $< 40$  mg/dL ( $1,025$  mmol/L) en varones;  $< 50$  mg/dL ( $1,282$  mmol/L) en mujeres en cualquier momento.
18. Incidencia de pacientes que presentan un cambio del QTc de  $< 450$  mseg a  $\geq 450$  mseg con un aumento de  $\geq 30$  mseg. En los ensayos con quetiapina, controlados con placebo, el cambio medio y la incidencia de pacientes que presentan un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.
19. Cambio de  $> 132$  mmol/L a  $\leq 132$  mmol/L en al menos una ocasión.
20. Se han notificado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con quetiapina o poco después de la interrupción del tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.1).
21. Ver Propiedades farmacodinámicas.
22. Se produjo una disminución de hemoglobina a  $\leq 13$  g/dL ( $8,07$  mmol/L) en varones, a  $\leq 12$  g/dL ( $7,45$  mmol/L) en mujeres, al menos en una ocasión, en el 11% de los pacientes con quetiapina en todos los ensayos incluidos los períodos de extensión abiertos. Para estos pacientes, la disminución máxima media de hemoglobina en cualquier momento fue de  $-1,50$  g/dL.
23. Estas notificaciones se produjeron a menudo en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.
24. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en  $T_4$  total,  $T_4$  libre,  $T_3$  total y  $T_3$  libre se definen como  $< 0,8 \times \text{LLN}$  (pmol/L) y el cambio en TSH es  $> 5$  mUI/L en cualquier momento.
25. Basado en el aumento de la tasa de vómitos en los pacientes ancianos ( $\geq 65$  años de edad).
26. Basado en el cambio en los neutrófilos desde  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  en el momento basal hasta  $< 0,5 \times 10^9/L$  en cualquier momento durante el tratamiento y basado en los pacientes con neutropenia grave ( $< 0,5 \times 10^9/L$ ) e infección en todos los ensayos clínicos con quetiapina (ver sección 4.4).
27. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los eosinófilos se definen como  $> 1 \times 10^9$  células/L en cualquier momento.
28. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los glóbulos blancos se definen como  $\leq 3 \times 10^9$  células/L en cualquier momento.
29. Basado en informes de acontecimientos adversos del síndrome metabólico de todos los ensayos clínicos con quetiapina.
30. En algunos pacientes, se observó en estudios clínicos un empeoramiento de más de uno de los factores metabólicos de peso, glucosa en sangre y lípidos (ver advertencias y precauciones).
31. Ver embarazo y lactancia.
32. Podría ocurrir al inicio del tratamiento o próximo a este y estar asociada a hipotensión y/o síncope. La frecuencia está basada en informes de reacciones adversas de bradicardias y eventos relacionados observados en todos los ensayos con quetiapina

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

La experiencia premarketing incluye 6 reportes de sobredosis aguda con quetiapina, sin consecuencias fatales.

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

En la experiencia postmarketing, se reportaron muy raros casos de sobredosis de quetiapina (como monoterapia) que resultaron en muerte, coma o prolongación del QT.

Tratamiento sintomático: establecer y mantener una vía aérea permeable. Asegurar una adecuada oxigenación y ventilación. Realizar lavado gástrico (tras la intubación, si el paciente esta inconsciente) o administrar carbón activado junto con el laxante. No se recomienda la inducción de 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. Se desaconseja la administración de disopiramida,

procaïnámida, y quinidina, debido al potencial incremento en el riesgo de prolongación del intervalo QT. De manera similar, es razonable esperar que las propiedades  $\alpha$ -bloqueantes del bretilio se adicioneñ a la de quetiapina, incrementando el efecto hipotensor de dicha droga.

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. Evitar la administración de epinefrina y dopamina, dado que la estimulación  $\beta$ - adrenérgica puede exacerbar la hipotensión, en el contexto del bloqueo  $\alpha$ - adrenérgico inducido por la quetiapina.

En caso de presentarse síntomas extrapiramidales severos se recomienda administrar anticolinérgicos.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional Dr. A. Posadas: (01) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

### **CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura entre 15 y 30°C.

### **PRESENTACIONES**

QUET XR: Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos de liberación prolongada

QUET XR: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada

QUET XR: Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada

**“ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.”**

**“ESTE MEDICAMENTO COMO CUALQUIER OTRO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°**

**País de procedencia: Brasil**

Elaborado hasta granel por **Eurofarma Laboratórios S.A.**

Rodovia Presidente Castelo Branco N° 3565 Km 35,6

Barrio Itaquí - Itapeví –San Pablo - Brasil

Código postal: 06696-000

Acondicionamiento primario y secundario por **EUROFARMA ARGENTINA S.A**

Av. San Martín 4550, La Tablada.

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel/fax: (5411) 4003-6400

**Directora Técnica: Farm. Paula M. Budnik**

Fecha de última revisión ANMAT:

**Lote: BASSETTO Andres Horacio**

**Vto:**

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**anmat**  
Firma Digital  
**BUDNIK Paula Mariel**



**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO**

**QUET XR**

**QUETIAPINA 50 mg**

**Comprimidos recubiertos de liberación prolongada**

**EUROFARMA ARGENTINA S.A**

**Lote:**

**Vto:**



**firma  
Digital**

**MADARIANA Valentina**  
Apoderada  
Eurofarma Argentina SA  
30531967093



**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113



**PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO**

**QUET XR**

**QUETIAPINA 50 mg**

**Comprimidos recubiertos de liberación prolongada**

Venta Bajo Receta Archivada

X Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

**Cada Comprimido de QUET XR contiene:**

Quetiapina 50 mg (como quetiapina hemifumarato 57,56 mg)

Excipientes: celulosa microcristalina (Avicel PH 102) 284,44 mg, dióxido de titanio 3,63 mg, dióxido de silicio coloidal 2,50 mg, estearato de magnesio vegetal 5 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 10,24 mg, polietilenglicol 1,01 mg, butilhidroxitolueno 0,50 mg, citrato de sodio dihidrato 50 mg, óxido de hierro amarillo 0,13 mg, óxido de polietileno 100 mg

**Conservación:** Conservar a temperatura entre 15 y 30°C.

***“ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.”***

***“ESTE MEDICAMENTO COMO CUALQUIER OTRO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”***

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

**Certificado N°**

**País de procedencia: Brasil**

Elaborado hasta granel por **Eurofarma Laboratórios S.A.**

Rodovia Presidente Castelo Branco N° 3565 Km 35,6

Barrio Itaquí - Itapeví –San Pablo - Brasil

Código postal: 06696-000

Acondicionamiento primario y secundario por **EUROFARMA ARGENTINA S.A**

Av. San Martín 4550, La Tablada.  
Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel/fax: (5411) 4003-6400

**Directora Técnica: Farm. Paula M. Budnik**

Fecha de última revisión ANMAT:

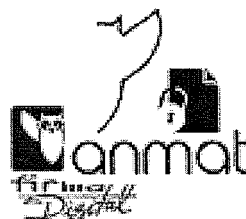
*Rótulo válido para las presentaciones de X: 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada*

**Lote:**

**Vto:**



**BASSETTO Andres Horacio**



**BUDNIK Paula Mariel**

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

17 de enero de 2018

**DISPOSICIÓN N° 341**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58608**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000478-15-5**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

QUETIAPINA 50 mg COMO QUETIAPINA HEMIFUMARATO 57,56 mg - COMPRIMIDO  
RECUBIERTO DE LIBERACION PROLONGADA

650468



SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelén  
CUIL 27319639956

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA  
Página 1 de 1

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Buenos Aires, 16 DE ENERO DE 2018.-

**DISPOSICIÓN N° 341**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58608**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: EUROFARMA ARGENTINA S.A

N° de Legajo de la empresa: 6041

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: QUET XR

Nombre Genérico (IFA/s): QUETIAPINA

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION  
PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1254AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

QUETIAPINA 50 mg COMO QUETIAPINA HEMIFUMARATO 57,56 mg
--

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) 284,44 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2,5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO VEGETAL 5 mg NÚCLEO 1
BUTILHIDROXITOLUENO 0,5 mg NÚCLEO 1
CITRATO DE SODIO DIHIDRATO 50 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE TITANIO 3,63 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 10,24 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,13 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1,01 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE POLIETILENO 100 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PCTFE (ACLAR) + EVOH

Contenido por envase primario: BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

BLISTER CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: -1 BLÍSTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA (PRESENTACIÓN POR 10)

-3 BLÍSTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION (PRESENTACIÓN POR 30)

-6 BLÍSTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA (PRESENTACIÓN POR 60)

- 2 BLÍSTER CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA (PRESENTACIÓN POR 30)

- 4 BLÍSTER CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA (PRESENTACIÓN POR 60)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Presentaciones: 10, 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: NO CORRESPONDE

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N05AH04

Acción terapéutica: ANTIPSICÓTICO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de la esquizofrenia en pacientes de 13 años o mayores (DSM IV) Tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I, en monoterapia o como complemento del litio o valproato de sodio (DSM IV) Tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar. Además, está indicado para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I, como un complemento de litio o valproato de sodio (DSM IV) Terapia adyuvante de los antidepresivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (MDD).

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
EUROFARMA LABORATORIOS S.A.	7402/2013	RODOVIA CASTELO BRANCO Nº 3565 KM 35,6- BARRIO ITAQUI-ITAPEVI- SAN PABLO	-	BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
EUROFARMA ARGENTINA S.A.	6105/16	AV. SAN MARTIN 4550	BARRIO ALMAFUERTE (TABLADA-PDO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
EUROFARMA ARGENTINA S.A.	6105/16	AV. SAN MARTIN 4550	BARRIO ALMAFUERTE (TABLADA-PDO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000478-15-5



CHIALE Carlos Alberto  
 CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA