



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 0828

BUENOS AIRES, 10 FEB 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014832-11-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., solicita autorización para comercializar la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDO TRIRRANURADO, para la especialidad medicinal denominada: DENDRITEX 100 / QUETIAPINA (COMO FUMARATO), inscrita en el REM con el Certificado N° 55.990.

5. Que la presente solicitud se encuentra en los términos legales de la Ley 16.463 y los Decretos Nros 9763/64, Artículo 3° de la Disposición 1128/95.

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

Que a fojas 99 y 100 obra el informe técnico del I.N.A.M.E.

2  
5



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 0828

Que a fojas 171 y 172 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones conferidas por el Decreto N° 1490/92 y del Decreto N° 425/10.


Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

S,  
ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., a fraccionar, distribuir y comercializar la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDO TRIRRANURADO para la especialidad medicinal denominada DENDRITEK 100 / QUETIAPINA (COMO FUMARATO), inscrita en el REM con el Certificado N° 55.990, autorizada por Disposición ANMAT N° 8185/10.

ARTICULO 2.- Aceptase los datos característicos para la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDO TRIRRANURADO, según lo descrito en el





"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 0828

Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.990 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º.- Inscríbase la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 5º.- Anótese; gírese a la Coordinación de Informática a sus efectos de inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de registro para que efectúe la agregación del Anexo de Autorización de Modificaciones al correspondiente certificado, efectúe la entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, junto con los proyectos de rótulos y prospectos autorizados. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-014832-11-6

DISPOSICION Nº

js

0828

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

2  




"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

#### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **0828**, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.990 la nueva forma farmacéutica solicitada por la firma LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., para la especialidad medicinal denominada DENDRITEX 100 / QUETIAPINA (COMO FUMARATO), otorgada según Disposición Nº 8185/10 tramitado por expediente Nº 1-0047-0000-004398-10-4.-

Nombre Comercial: DENDRITEX 100.

Genérico: QUETIAPINA (COMO FUMARATO).

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDO TRIRRANURADO.

Clasificación ATC: N05H04.

Vías de Administración: ORAL.

Indicaciones: TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA, SEGÚN DSM-IV.  
5. TRATAMIENTO DEL TRASTORNO BIPOLAR SEGÚN DSM-IV, INCLUYENDO: EPISODIOS DEPRESIVOS ASOCIADOS AL TRASTORNO BIPOLAR EN LOS ADULTOS.- EPISODIOS MANÍACOS ASOCIADOS AL TRASTORNO BIPOLAR I COMO MONOTERAPIA O ASOCIADO A LITIO O VALPROATO EN ADULTOS.

Concentración: QUETIAPINA 100 mg.



"2012 – Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico: QUETIAPINA FUMARATO 100,00 mg.

Excipientes: POVIDONA 2,00 mg, FOSFATO MONOÁCIDO DE CALCIO 12,50 mg, CROSCARMELOSA SÓDICA 12,00 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 5,00 mg, LACTOSA HIDRATADA 39,40 mg, CELLACTOSE 80 213,97 mg.

Origen del Producto: SINTÉTICO.

Envase/s Primario/s: Blister de PVC/PVDC.

Presentación: Blister de PVC/PVDC conteniendo 15, 30, 60 comprimidos trirranurados.

Contenido por Unidad de Venta: 15, 30, 60 comprimidos trirranurados.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de Conservación: Temperatura inferior a 30° C.

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.

Domicilio del establecimiento elaborador: ZEPITA 3178. C. A. B. A.

Proyecto de Rótulos de fojas 21, 29 y 37 y Prospectos a fojas 22 a 28, 30 a 36 y 38 a 44, a desglosar de fojas 21 a 28, los que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización Nº 55.990



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

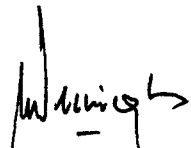
Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones de la  
firma LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., Titular del Certificado de  
Autorización N° 55.990, en la Ciudad de Buenos Aires, a  
los..... días, del mes..... **10 FEB 2012**

Expediente N° 1-0047-0000-014832-11-6

DISPOSICION N°: **0828**

Js

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

N  
S



**PROYECTO DE RÓTULO**  
**DENDRITEK 100**  
**QUETIAPINA**  
**Comprimidos trirranurados**

0820

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**CONTENIDO:** 15, 30 y 60 comprimidos trirranurados

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido trirranurado contiene:

Quetiapina (como Fumarato de Quetiapina) .....	100,00 mg
Povidona .....	2,00 mg
Fosfato monoácido de calcio .....	12,50 mg
Croscarmelosa sódica .....	12,00 mg
Estearato de magnesio .....	5,00 mg
Lactosa hidratada .....	39,40 mg
Cellactose 80 .....	213,97 mg

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Ver prospecto adjunto.

**CONSERVACIÓN**

Almacenar a temperatura inferior a 30°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.  
CERTIFICADO N°55.990


LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178 (C1285ABF) Ciudad de Buenos Aires.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Dra. Juliana Gabor, Farmacéutica.

N° de Lote: .....

Fecha de vencimiento: 24 meses

MB

  
LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.  
Dra. JULIANA GABOR  
DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA  
M.N. N°12015

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**DENDRITEK 25 / 100 / 200 / 300**

**QUETIAPINA**  
**Comprimidos Recubiertos**  
**Comprimidos trirranurados**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:

	<u>25 mg</u>	<u>100 mg</u>	<u>200 mg</u>	<u>300 mg</u>
Quetiapina				
(Como Fumarato de Quetiapina)	25,00 mg	100,00 mg	200,00 mg	300,00 mg
Povidona .....	0,50 mg	2,00 mg	4,00 mg	6,00 mg
Fosfato monoácido de calcio	3,13 mg	12,50 mg	25,00 mg	37,50 mg
Croscarmelosa sódica .....	3,00 mg	12,00 mg	24,00 mg	36,00 mg
Estearato de magnesio .....	1,25 mg	5,00 mg	10,00 mg	15,00 mg
Lactosa hidratada .....	9,85 mg	39,40 mg	78,80 mg	118,20 mg
Cellactose 80 .....	53,50 mg	213,97 mg	427,93 mg	641,90 mg
Hipromelosa .....	2,31 mg	9,24 mg	18,45 mg	27,68 mg
Talco .....	0,23 mg	0,92 mg	1,85 mg	2,78 mg
Polietilenglicol 6000 .....	0,23 mg	0,92 mg	1,85 mg	2,78 mg
Dióxido de titanio .....	0,18 mg	0,72 mg	1,85 mg	2,78 mg
Óxido de hierro rojo .....	0,025 mg	--	--	--
Óxido de hierro amarillo ....	0,025 mg	0,20 mg	--	--

Cada comprimido trirranurado contiene:

	<u>100 mg</u>
Quetiapina	
(Como Fumarato de Quetiapina) .....	100,00 mg
Povidona .....	2,00 mg
Fosfato monoácido de calcio .....	12,50 mg
Croscarmelosa sódica .....	12,00 mg
Estearato de magnesio .....	5,00 mg
Lactosa hidratada .....	39,40 mg
Cellactose 80 .....	213,97 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antipsicótico. Código ATC: N05A H04

**INDICACIONES**

Tratamiento de la esquizofrenia, según DSM-IV.

Tratamiento del trastorno bipolar según DSM-IV, incluyendo:

- Episodios depresivos asociados al trastorno bipolar en los adultos.
- Episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I como monoterapia o asociado a litio o valproato en adultos.

**POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

DENDRITEK se administrará 2 veces al día, con o sin alimentos.

**Adultos:** Para el tratamiento de la esquizofrenia, la dosis diaria total durante los 4 primeros días de tratamiento es 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). A partir del 4° día, la dosis se titulará a la dosis efectiva usual de 300 a 450 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de 150 a 750 mg/día.

Para el tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar, la dosis diaria total para los 4 primeros días de tratamiento es 100 mg (día 1), 200 mg (día 2), 300 mg (día 3) y

103



400 mg (día 4). Los ajustes posológicos posteriores hasta 800 mg/día en el día 6, deben realizarse mediante incrementos no superiores a 200 mg/día. La dosis puede ajustarse dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente dentro del rango de 200 a 800 mg/día. La dosis efectiva usual está en el rango de 400 a 800 mg/día.

**Ancianos:** Como con otros antipsicóticos, DENDRITEX deberá emplearse con precaución en ancianos, especialmente durante el período inicial de tratamiento. La velocidad de titulación de dosis puede necesitar ser más lenta y la dosis terapéutica diaria menor que la empleada en pacientes más jóvenes, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. El clearance plasmático medio de Quetiapina se redujo en un 30%-50% en sujetos ancianos en comparación con pacientes más jóvenes.

**Niños y adolescentes:** La seguridad y eficacia de DENDRITEX no se han evaluado en niños y adolescentes.

**Alteración renal:** No se requiere ajuste posológico en pacientes con alteración renal.

**Alteración hepática:** La Quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado, por lo tanto, DENDRITEX se empleará con precaución en pacientes con alteración hepática conocida, especialmente durante el período inicial de tratamiento. Los pacientes con alteración hepática conocida deberán iniciar el tratamiento con 25 mg/día. La dosis se aumentará diariamente en incrementos de 25-50 mg/día hasta una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Mecanismo de acción

La Quetiapina es un agente antipsicótico atípico que interacciona con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. La Quetiapina muestra afinidad por la serotonina cerebral (5HT<sub>2</sub>) y los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> de la dopamina. Se cree que esta combinación del antagonismo del receptor con una mayor selectividad para 5HT<sub>2</sub> relativa a los receptores D<sub>2</sub> contribuye a las propiedades antipsicóticas y a la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales (SEP) de DENDRITEX. La Quetiapina también posee una alta afinidad por los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos e histaminérgicos y una baja por los  $\alpha_2$  adrenérgicos, pero sin una afinidad apreciable por los receptores muscarincolinérgicos o benzodiazepínicos.

La Quetiapina es activa en los tests de actividad antipsicótica, tales como evitación condicionada. También bloquea la acción de los agonistas de dopamina, determinada ya sea mediante el comportamiento o electrofisiológicamente, y eleva las concentraciones del metabolito de dopamina, un índice neuroquímico de bloqueo del receptor D<sub>2</sub>.

**Efectos farmacodinámicos:** En los tests pre-clínicos predictivos de SEP, Quetiapina no es similar a los antipsicóticos estándares y posee un perfil atípico. La Quetiapina no produce supersensibilidad al receptor D<sub>2</sub> de dopamina tras la administración crónica. La Quetiapina solamente origina una catalepsia ligera a dosis efectivas de bloqueo del receptor D<sub>2</sub> de dopamina e, igualmente, después de la administración crónica, demuestra selectividad por el sistema límbico produciendo un bloqueo de despolarización de las neuronas mesolímbicas, pero no de las nigrostriatales que contienen dopamina. La Quetiapina muestra una carga distónica mínima en los monos Cebus sensibilizados a haloperidol o no tratados con el fármaco tras la administración aguda y crónica. Los resultados de estos tests predicen que DENDRITEX poseerá una carga mínima de SEP y se ha formulado la hipótesis de que los agentes con esta carga menor de SEP también pueden poseer una tendencia menor para producir discinesia tardía.

MB

**Farmacocinética**

La Quetiapina, administrada oralmente, es adecuadamente absorbida y se metaboliza extensamente. Los principales metabolitos plasmáticos humanos no poseen actividad farmacológica significativa. La biodisponibilidad de Quetiapina no está significativamente afectada por la administración de alimentos. La vida media de eliminación de Quetiapina es de aproximadamente 7 horas y se une en un 83% aproximadamente a las proteínas plasmáticas.

La farmacocinética de Quetiapina es lineal y no difiere entre varones y mujeres. El clearance medio de Quetiapina en los ancianos es de aproximadamente un 30 a 50% inferior que el observado en adultos de 18 a 65 años de edad.

El clearance plasmático medio de Quetiapina se redujo en aproximadamente un 25% en sujetos con alteración renal grave (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), pero los valores individuales de clearance se encuentran dentro del rango para sujetos normales.

La Quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, representando el compuesto original menos del 5% del material relacionado con el fármaco sin alterar en orina o heces tras la administración de Quetiapina radiomarcada. Aproximadamente el 73% de la radiactividad se excreta en orina y el 21% en heces. El clearance plasmático medio de Quetiapina se reduce en aproximadamente un 25% en sujetos con alteración hepática conocida (cirrosis alcohólica estable). Dado que la Quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, se esperan niveles plasmáticos elevados en la población con alteración hepática, pudiéndose requerir un ajuste posológico en estos pacientes.

Las investigaciones "in vitro" establecieron que el CYP3A4 es la enzima principal responsable del metabolismo de la Quetiapina mediado por el citocromo P450. Se detectó que la Quetiapina y varios de sus metabolitos son inhibidores débiles de las actividades de los citocromos humanos P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4, pero sólo a concentraciones de al menos 10 a 50 veces mayores que las observadas en el rango de dosis efectivo habitual en humanos de 300 a 450 mg/día. En base a estos resultados "in vitro", no es probable que la coadministración de Quetiapina con otros fármacos dé como resultado una inhibición clínicamente significativa del metabolismo de otro fármaco mediado por el citocromo P450. A partir de los estudios en animales, parece que la Quetiapina puede inducir enzimas del citocromo P450. Sin embargo, en un estudio específico de interacción en pacientes psicóticos, no se observó aumento en la actividad del citocromo P450 tras la administración de Quetiapina.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de este producto.

Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como inhibidores de las proteasas del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

**Cardiovascular:** DENDRITEK debe ser empleado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a hipotensión. La Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el período inicial de titulación de dosis y, por lo tanto, si esto ocurre, se debe considerar una reducción de la dosis o una titulación más gradual.

**Pacientes ancianos con psicosis asociada a demencia:** Los pacientes de edad avanzada con cuadros de psicosis relacionada con demencia, tratados con fármacos antipsicóticos atípicos similares a

MS

DENDRITEX, mostraron tener un riesgo de muerte superior a los pacientes tratados con placebo. DENDRITEX no está indicada para el tratamiento de psicosis relacionada con demencia.

**Convulsiones:** En ensayos clínicos controlados, no existió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con Quetiapina o con placebo. Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con un historial convulsivo.

**Síntomas extrapiramidales:** En ensayos clínicos controlados, la incidencia de síntomas extrapiramidales no fue diferente de la de placebo dentro del rango de dosis terapéutico recomendado.

**Discinesia tardía:** Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se deberá considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Quetiapina.

**Síndrome neuroléptico maligno:** El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento con antipsicóticos, incluyendo Quetiapina. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de creatininfosfoquinasa. En tal caso, se interrumpirá la terapia con Quetiapina y se administrará el tratamiento médico apropiado.

**Hiperglucemia:** Muy raramente, se han comunicado casos de hiperglucemia o exacerbación de la diabetes preexistente durante el tratamiento con Quetiapina. Es aconsejable una monitorización clínica apropiada en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus. Los datos de Quetiapina en combinación con valproato de sodio o litio en los episodios maníacos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3. Un segundo estudio no demostró un efecto aditivo en la semana 6. No se dispone de datos sobre el tratamiento en combinación más allá de la semana 6.

**Embarazo y lactancia:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la Quetiapina durante el embarazo humano. Hasta la fecha, no existen indicaciones de peligrosidad en pruebas en animales, aunque no han sido examinados los posibles efectos sobre los ojos del feto. Por lo tanto, DENDRITEX solamente se utilizará durante el embarazo, si los beneficios justifican los riesgos potenciales. Tras el empleo de Quetiapina durante el embarazo, se observaron síntomas de abstinencia neonatal.

Se desconoce el grado en el que Quetiapina se excreta en la leche humana. En consecuencia, se deberá aconsejar a las mujeres que se encuentran en período de lactancia que eviten la lactancia durante el tratamiento con DENDRITEX.

**Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:** Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, la Quetiapina puede interferir con actividades que requieran alerta mental, por lo tanto, se deberá aconsejar a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

### **Interacciones**

El empleo concomitante de DENDRITEX con un inductor potente de enzimas hepáticas, tales como carbamazepina o fenitoína, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de Quetiapina, lo que puede afectar la eficacia del tratamiento con DENDRITEX. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con DENDRITEX se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de DENDRITEX superan los riesgos de retirar el inductor enzimático. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

MS

Teniendo en cuenta los efectos principales de la Quetiapina sobre el sistema nervioso central, DENDRITEK será empleado con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y alcohol.

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es el enzima que es responsable principalmente del metabolismo de la Quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de Quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de Quetiapina. En base a esto, está contraindicado el uso concomitante de Quetiapina con inhibidores de CYP3A4. Tampoco está recomendado tomar Quetiapina con jugo de pomelo.

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de Quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la coadministración de carbamazepina incrementó significativamente el clearance de Quetiapina. Este incremento en el clearance redujo, por término medio, la exposición sistémica a Quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de Quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con DENDRITEK.

La coadministración de DENDRITEK y fenitoína (otro inductor de las enzimas microsomales) causó un clearance altamente incrementado de Quetiapina en aproximadamente el 450%.

La farmacocinética de la Quetiapina no se alteró significativamente por la coadministración de los antidepresivos imipramina (un conocido inhibidor de CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor de CYP 3A4 y de CYP 2D6).

La farmacocinética de Quetiapina no se alteró significativamente por la coadministración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de Quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el clearance de Quetiapina de aproximadamente el 70%.

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

La farmacocinética de litio no se alteró con la coadministración de Quetiapina.

La farmacocinética de valproato de sodio y de Quetiapina no se alteró de forma clínicamente relevante cuando se administraron simultáneamente.

#### **EFFECTOS COLATERALES Y SECUNDARIOS**

Las reacciones adversas a fármacos (RAs) más frecuentemente notificadas con Quetiapina son somnolencia, mareo, sequedad de boca, astenia leve, estreñimiento, taquicardia, hipotensión ortostática y dispepsia.

Como con otros antipsicóticos, se han asociado al uso de Quetiapina: aumento de peso, síncope, síndrome neuroléptico maligno, leucopenia, neutropenia y edema periférico.

Las incidencias de las RAs asociadas al tratamiento con Quetiapina, se mencionan a continuación:

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente: Muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1.000, <1/100), raros (>1/10.000, <1/1.000) y muy raros (<1/10.000).

**Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:** Frecuentes: Leucopenia. Poco frecuentes: Eosinofilia. Muy raros: Neutropenia.

**Trastornos del sistema inmunitario:** Poco frecuentes: Hipersensibilidad.

**Trastornos del metabolismo y nutricionales:** Muy raros: Hiperglucemia, Diabetes Mellitus.

MB

**Trastornos del sistema nervioso:** Muy frecuentes: Mareo, somnolencia, cefalea. Frecuentes: Síncope. Poco frecuentes: Convulsiones. Muy raros: Discinesia tardía.

**Trastornos cardíacos:** Frecuentes: Taquicardia.

**Trastornos vasculares:** Frecuentes: Hipotensión ortostática.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Frecuentes: Rinitis.

**Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes: Sequedad de boca, estreñimiento, dispepsia.

**Trastornos hepato biliarios:** Raros: Ictericia. Muy raros: Hepatitis.

**Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo:** Muy raros: Angioedema, síndrome de Stevens-Johnson.

**Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** Raros: Priapismo.

**Trastornos generales y afecciones en la zona de administración:** Frecuentes: Astenia leve, edema periférico. Poco frecuentes: Aumento de peso. Raros: Síndrome neuroléptico maligno.

**Alteraciones en pruebas de laboratorio:** Frecuentes: Elevación de las transaminasas séricas (ALT, AST). Poco frecuentes: Elevación de los niveles de gamma-GT, elevación de los niveles de triglicéridos séricos en períodos de no ayuno, elevación del colesterol total.

El tratamiento con Quetiapina se ha asociado a descensos ligeros, relacionados con la dosis, de los niveles de hormonas tiroideas, en especial T4 total y T4 libre. La reducción en T4 total y libre fue máxima en el plazo de las primeras dos a cuatro semanas del tratamiento con Quetiapina, sin que se produjera una reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En casi la totalidad de los casos, el cese del tratamiento con Quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento. Se observaron descensos más ligeros en T3 total y T3 inversa solamente con dosis más altas. Los niveles de TBG no se modificaron y, en general, no se observó un aumento recíproco de TSH, sin indicios de que la Quetiapina cause hipotiroidismo de importancia clínica.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

La experiencia obtenida en ensayos clínicos con Quetiapina en sobredosificación es limitada. Se han tomado dosis estimadas de Quetiapina de hasta 20 g, sin desenlaces mortales. Los pacientes se recuperaron sin secuelas. En la experiencia post-comercialización, se han producido notificaciones muy raras de sobredosis sólo con Quetiapina que causaron fallecimiento o coma. En general, los signos y síntomas comunicados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, es decir, adormecimiento y sedación, taquicardia e hipotensión.

No existe un antídoto específico para Quetiapina. En casos de signos graves, se deberá considerar la posible implicación de varios fármacos, recomendándose procedimientos de cuidados intensivos incluyendo el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea abierta que asegure la oxigenación y ventilación adecuadas y la monitorización y apoyo del sistema cardiovascular. Ya que no se ha investigado la prevención de la absorción en la sobredosis, se deberá considerar el lavado gástrico (tras la intubación, si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado junto a un laxante. Se deberá mantener una estrecha supervisión y monitorización médica hasta la recuperación del paciente.

Ante la eventualidad de una posible sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:  
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/9247  
Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777  
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

### **PRESENTACIONES**

DENDRITEX 25: Envases conteniendo 10, 15, 30 y 60 comp.rec.

MS

DENDRITEX 100: Envases conteniendo 15, 30 y 60 comp.rec.  
DENDRITEX 100: Envases conteniendo 15, 30 y 60 comp.trirranurados  
DENDRITEX 200: Envases conteniendo 15, 30 y 60 comp.rec.  
DENDRITEX 300: Envases conteniendo 15, 30 y 60 comp.rec.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.  
CERTIFICADO N°55.990

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178, (C1285ABF) Ciudad de Buenos Aires.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Dra. Juliana Gabor, Farmacéutica.

**FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:**

W3



LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.  
Dra. JULIANA GABOR  
DIRECTORA TÉCNICA-APODERADA  
M.N. N°12015