



"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° 0992

BUENOS AIRES, 16 FEB 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009969-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada QUEPAZ / QUETIAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg - 100 mg - 200 mg, aprobada por Certificado N° 55.287.

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

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.



DISPOSICIÓN N°

0992

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

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

Que a fojas 107 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada QUEPAZ / QUETIAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg - 100 mg - 200 mg, aprobada por Certificado N° 55.287 y Disposición N° 6101/09, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., cuyos textos constan de fojas 8 a 52.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6101/09 los prospectos autorizados por las fojas 8 a 22, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

R



DISPOSICIÓN N° 0992

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

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

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.287 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009969-11-0

DISPOSICION N° 0992

js

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



"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 AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....0992..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.287 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: QUEPAZ / QUETIAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg - 100 mg - 200 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6101/09.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-014247-09-8.-

U,

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 6101/09.-	Prospectos de fs. 8 a 52, corresponde desglosar de fs. 8 a 22.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., Titular del Certificado de



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

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

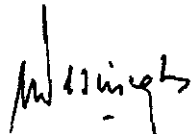
Autorización Nº 55.287 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días
.....16 FEB. 2012....., del mes de

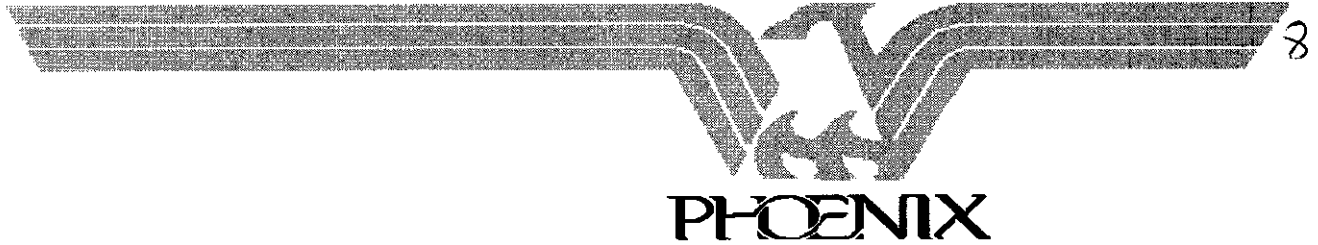
Expediente Nº 1-0047-0000-009969-11-0

DISPOSICIÓN Nº **0992**

js

2


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



PROYECTO DE PROSPECTO

QUEPAZ
QUETIAPINA
 Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
 Venta bajo receta archivada

Fórmula

Cada comprimido recubierto de 25 mg, contiene:

Quetiapina 25 mg (equivalente a quetiapina hemifumarato 28,78 mg).

Excipientes: estearato de magnesio 1,000 mg, lactosa 21,688 mg, dióxido de titanio 0,580 mg, almidón glicolato sódico 5,000 mg, polietilenglicol 6000 0,2144 mg, óxido de hierro rojo 0,031 mg, óxido de hierro amarillo 0,030 mg, celulosa microcristalina tipo 101 9,088 mg, polivinilpirrolidona K 30 2,000 mg, celulosa microcristalina tipo 102 32,444 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps 1,072 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 15 cps 1,072 mg.

Cada comprimido recubierto de 100 mg, contiene:

Quetiapina 100 mg (equivalente a quetiapina hemifumarato 115,13 mg).

Excipientes: estearato de magnesio 2,500 mg, lactosa 36,370 mg, dióxido de titanio 1,528 mg, polietilenglicol 6000 0,536 mg, óxido de hierro amarillo 0,074 mg, celulosa microcristalina tipo 101 23,000 mg, polivinilpirrolidona K 30 5,000 mg, celulosa microcristalina tipo 102 55,500 mg, almidón glicolato de sodio 12,500 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps 2,681 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 15 cps 2,681 mg.

Cada comprimido recubierto de 200 mg, contiene:

Quetiapina 200 mg (equivalente a quetiapina hemifumarato 230,26 mg).

Excipientes: estearato de magnesio 5,000 mg, lactosa 72,748 mg, dióxido de titanio 3,206 mg, polietilenglicol 6000 1,072 mg, celulosa microcristalina tipo 101 45,998 mg, polivinilpirrolidona K 30 10,000 mg, celulosa microcristalina tipo 102 110,994 mg, almidón glicolato de sodio 25,000 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 5 cps 5,360 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 15 cps 5,360 mg.

Acción terapéutica

Antipsicótico.

Código ATC: N05AH04.

Indicaciones

QUEPAZ está indicado para el tratamiento de:

- Esquizofrenia. (DSM IV)
- Trastorno bipolar que incluye: (DSM IV)
 - Episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar.
 - Episodios depresivos mayores del trastorno bipolar.
 - Prevención de la recurrencia del trastorno bipolar en pacientes cuyos episodios maníacos, mixtos o depresivos hayan respondido al tratamiento con quetiapina.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Carrague
 Co-Directora Técnica MAP. 15571
 APODERADA



Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

Mecanismo de acción

La quetiapina es un antipsicótico atípico. La quetiapina y el metabolito activo del plasma humano, norquetiapina, interactúan con una amplia gama de receptores de neurotransmisores. La quetiapina y la norquetiapina exhiben afinidad por la serotonina cerebral (5HT₂) y los receptores de la dopamina D₁ y D₂. Es esta combinación de antagonismo del receptor, con una mayor selectividad para la 5HT₂ con respecto a los receptores de dopamina D₂, que se cree que contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y los bajos efectos secundarios extrapiramidales (ESE) de quetiapina en comparación con los antipsicóticos típicos. Además, la norquetiapina tiene alta afinidad por el transportador de norepinefrina (TNE). La quetiapina y la norquetiapina también tienen una alta afinidad por los receptores histaminérgicos y adrenérgicos α₁, con una afinidad más baja para los receptores adrenérgicos α₂ y de la serotonina 5HT_{1A}. La quetiapina no tiene apreciable afinidad por los receptores muscarínicos colinérgicos o los receptores de las benzodiazepinas.

Efecto farmacodinámico

La quetiapina es activa en las pruebas de actividad antipsicótica, tales como evitación condicionada. También bloquea la acción de los agonistas de la dopamina, medida ya sea en el comportamiento o electrofisiológicamente, y eleva las concentraciones de metabolitos de la dopamina, un índice neuroquímico de bloqueo del receptor D₂.

En los ensayos preclínicos predictivos de SEP (síntomas extrapiramidales), la quetiapina es diferente a los antipsicóticos típicos y tiene un perfil atípico.

La quetiapina no produce hipersensibilidad de los receptores de dopamina D₂ tras la administración crónica. En dosis de bloqueo eficaz, la quetiapina sólo produce catalepsia débil en los receptores de la dopamina D₂. Tras la administración crónica, la quetiapina demuestra selectividad por el sistema límbico produciendo un bloqueo de despolarización de las mesolímbicas A10, pero no de las neuronas del área nigroestriatal A9 que contienen dopamina. Tras la administración aguda y crónica, la quetiapina exhibe actividad distónica mínima en los monos *Cebus* sensibilizados a haloperidol o vírgenes de tratamiento.

La medida en que el metabolito norquetiapina contribuye a la actividad farmacológica de la quetiapina en humanos no se conoce.

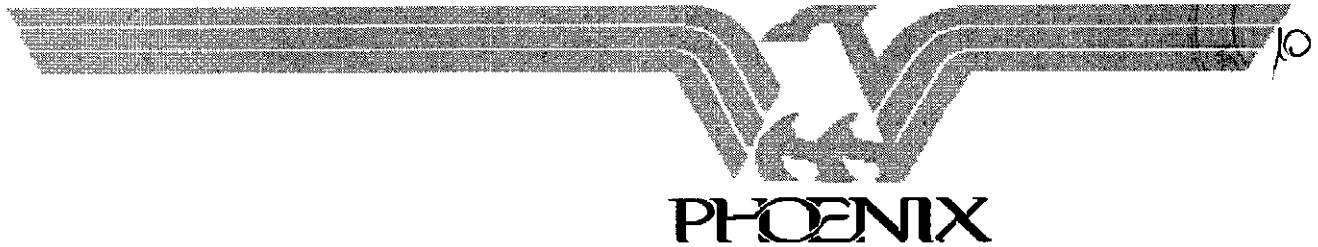
Niños y adolescentes (10 a 17 años de edad)

La eficacia y seguridad de quetiapina se ha estudiado en un estudio controlado con placebo de 3 semanas para el tratamiento de la manía. Alrededor del 45% de la población de pacientes tenía un diagnóstico adicional de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Además, se llevó a cabo un estudio controlado con placebo de 6 semanas para el tratamiento de la esquizofrenia. En ambos estudios, fueron excluidos los pacientes con falta de respuesta conocida a quetiapina. El tratamiento con quetiapina se inició con 50 mg/día e incrementando el día dos a 100 mg/día; posteriormente la dosis se ajustó a una dosis objetivo (manía 400-600 mg/día; esquizofrenia 400-800 mg/día) con incrementos de 100 mg/día administrados dos o tres veces por día.

En el estudio de manía, la diferencia del cambio promedio LS desde el valor basal en la puntuación total YMRS (escala de calificación de la manía joven, por sus siglas en inglés) (activo menos placebo) fue de -5,21 para quetiapina 400 mg/día y de -6,56 para quetiapina 600 mg/día. Las tasas de respuesta (mejora YMRS ≥ 50%) fueron del 64% para quetiapina 400 mg/día, del 58% para 600 mg/día y de 37% en el grupo placebo.

En el estudio de esquizofrenia, la diferencia del cambio promedio LS desde el valor basal en la


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / M.P. 15571
 APODERADA



puntuación total de la PANSS (escala de síndrome positivo y negativo, por sus siglas en inglés) (activo menos placebo) fue de -8,16 para quetiapina 400 mg/día y de -9,29 para quetiapina 800 mg/día. Ni el régimen de quetiapina a dosis bajas (400 mg/día), ni a dosis alta (800 mg/día) fue superior al placebo con respecto al porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta, definida como reducción $\geq 30\%$ respecto al valor basal en la puntuación total de la PANSS. Tanto en la manía como en la esquizofrenia, dosis más altas dieron como resultado tasas de respuesta numéricamente inferiores.

No hay datos disponibles sobre el mantenimiento del efecto o la prevención de recaídas en este grupo etario.

Una extensión abierta de 26 semanas de los ensayos agudos ($n = 380$ pacientes), con quetiapina a dosis flexible de 400-800 mg/día, proveyó datos adicionales de seguridad. En niños y adolescentes se reportaron aumentos de la presión arterial y/o del apetito; síntomas extrapiramidales y elevación de la prolactina sérica se reportaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes que en los pacientes adultos.

Síntomas extrapiramidales

En un ensayo de monoterapia a corto plazo controlado con placebo, en pacientes adolescentes (13 - 17 años de edad) con esquizofrenia, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 12,9% para la quetiapina y del 5,3% para el placebo, aunque la incidencia de los eventos adversos individuales (por ejemplo, acatisia, temblor, trastornos extrapiramidales, hipocinesia, inquietud, hiperactividad psicomotora, rigidez muscular, disquinesia) no superó el 4,1% en cualquier grupo de tratamiento. En un ensayo de monoterapia a corto plazo controlado con placebo, en niños y adolescentes (10 - 17 años de edad) con manía bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue de 3,6% para la quetiapina y del 1,1% para el placebo. En un estudio abierto a largo plazo de esquizofrenia y manía bipolar, la incidencia acumulada de SEP emergentes del tratamiento fue de 10%.

Aumento de Peso

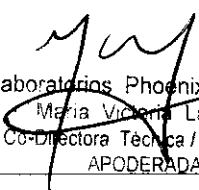
En los ensayos clínicos a corto plazo en pacientes pediátricos (10 - 17 años de edad), el 17% de los pacientes tratados con quetiapina y el 2,5% de los pacientes tratados con placebo ganó $\geq 7\%$ de su peso corporal. Cuando se ajustó para el crecimiento normal durante más largo plazo, fue utilizado como medida de un cambio clínicamente significativo un aumento de al menos 0,5 desviaciones estándar del valor inicial del índice de masa corporal (IMC); el 18,3% de los pacientes que fueron tratados con quetiapina durante por lo menos 26 semanas cumplieron con este criterio.

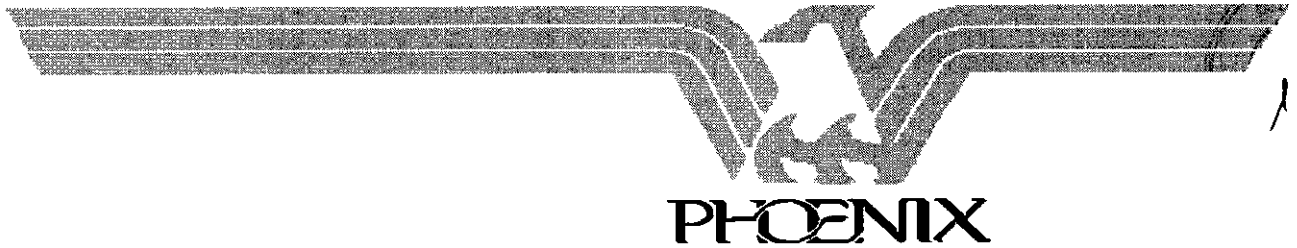
Suicidio / Pensamientos suicidas o Empeoramiento clínico

En ensayos clínicos de corto plazo controlados con placebo, en pacientes pediátricos con esquizofrenia, la incidencia de eventos relacionados con el suicidio fue de 1,4% (2/147) para la quetiapina y el 1,3% (1/75) para el placebo en pacientes menores de 18 años de edad. En ensayos de corto plazo controlados con placebo, en pacientes pediátricos con manía bipolar, la incidencia de eventos relacionados con el suicidio fue del 1,0% (2/193) para la quetiapina y 0% (0/90) para el placebo, en pacientes menores de 18 años de edad.

Farmacocinética

La quetiapina se absorbe bien y se metaboliza extensamente tras la administración oral. La biodisponibilidad de la quetiapina no se ve afectada significativamente por la administración con los alimentos. Aproximadamente el 83% de la quetiapina está ligada a las proteínas plasmáticas. Las


 Laboratorios Phoenix S.A.T.C.F.
 Maria Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



concentraciones molares pico del estado de equilibrio del metabolito activo norquetiapina son del 35% de las observadas para la quetiapina. Las vidas medias de eliminación de la quetiapina y norquetiapina son aproximadamente 7 y 12 horas, respectivamente.

Los ensayos clínicos han demostrado que la quetiapina es eficaz cuando se administra dos veces por día. Esto se ve apoyado por los datos de una tomografía por emisión de positrones (PET), estudio que identificó que la ocupación de los receptores 5HT₂ y D₂ se mantiene hasta durante 12 horas después de la dosis de quetiapina.

La farmacocinética de la quetiapina y norquetiapina es lineal en el rango de dosis aprobado.

La cinética de quetiapina no difiere entre hombres y mujeres.

El promedio del clearance de quetiapina en los ancianos es aproximadamente 30 a 50 % menor que el observado en adultos de 18 a 65 años.

El clearance plasmático promedio de la quetiapina se redujo en aproximadamente un 25% en sujetos con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m²), pero los valores de clearance individuales están dentro del rango de los sujetos normales. En la orina se excreta < 5% de la fracción molar promedio en plasma humano, de la dosis de quetiapina libre y del metabolito activo norquetiapina.

La quetiapina se metaboliza ampliamente, con su metabolito responsable por menos del 5% de estas sustancias sin cambios en la orina o las heces, después de la administración de quetiapina marcada radiactivamente. Aproximadamente el 73% de la radiactividad se excreta en la orina y el 21% en las heces. El promedio del clearance plasmático de quetiapina disminuye en aproximadamente el 25% en personas con insuficiencia hepática conocida (cirrosis alcohólica estable). Como la quetiapina se metaboliza ampliamente por el hígado, se esperan niveles plasmáticos elevados en la población con insuficiencia hepática. En estos pacientes pueden ser necesarios ajustes de la dosis.

Las investigaciones *in vitro* establecieron que la CYP3A4 es la principal enzima responsable del metabolismo de citocromo P450 de la quetiapina. La norquetiapina es principalmente formada y eliminada a través de la CYP3A4.

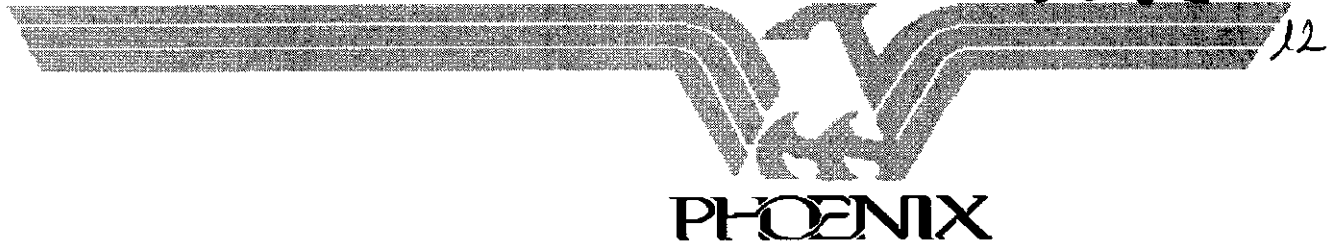
En un ensayo de dosis múltiples en voluntarios sanos para evaluar la farmacocinética de la quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con ketoconazol, la administración concomitante de ketoconazol dio lugar a un aumento promedio de la C_{máx} y el área bajo la curva (ABC) de la quetiapina del 235% y 522%, respectivamente, con la correspondiente disminución del 84% del clearance oral. La vida media promedio de la quetiapina aumentó de 2,6 a 6,8 horas, pero el T_{máx} promedio no tuvo cambios.

La quetiapina y varios de sus metabolitos (incluyendo la norquetiapina) resultaron *in vitro* ser inhibidores débiles de las actividades de los citocromos humanos P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. *In vitro*, la inhibición de CYP se observa sólo a concentraciones aproximadamente de 5 a 50 veces más altas que la observada en un rango de dosis de 300 a 800 mg/día en los seres humanos. En base a estos resultados *in vitro*, es poco probable que la co-administración de quetiapina con otros medicamentos de lugar a la inhibición clínicamente significativa del metabolismo mediado por el citocromo P450 del otro fármaco. En los estudios en animales, parece que la quetiapina puede inducir las enzimas del citocromo P450. Sin embargo, en un estudio específico de interacción en pacientes psicóticos, después de la administración de quetiapina no se encontró aumento alguno en la actividad del citocromo P450.

Niños y adolescentes (10 a 17 años de edad)

En 9 niños de 10 - 12 años de edad y en 12 adolescentes que se encontraban en tratamiento en estado estacionario con quetiapina 400 mg dos veces por día, se obtuvieron muestras para determinaciones farmacocinéticas. En estado estacionario, los niveles plasmáticos normalizados por

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Laragüe
 Co-Directora Técnica / M.P. 15571



dosis del compuesto original, la quetiapina, en niños y adolescentes (10 - 17 años de edad) fueron en general similares a los adultos, aunque la $C_{\text{máx}}$ en los niños se situó en el extremo superior del rango observado en los adultos. El ABC y la $C_{\text{máx}}$ del metabolito activo, norquetiapina, fueron más altas, aproximadamente el 62% y 49% en niños (10-12 años), respectivamente, y el 28% y 14% en los adolescentes (13 - 17 años), respectivamente, en comparación con los adultos.

Posología y modo de administración

QUEPAZ puede ser administrado con las comidas o sin ellas.

Adultos

Tratamiento de la esquizofrenia

QUEPAZ debe ser administrado dos veces por día. La dosis total diaria para los primeros cuatro días de tratamiento es de 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4).

A partir del día 4 la dosis debe ser incrementada hasta el rango habitualmente efectivo de 300 a 450 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia individual de cada paciente, la dosis puede ajustarse en un rango de 150 a 750 mg/día.

Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar

QUEPAZ debe ser administrado dos veces por día. Como monoterapia o como coadyuvante del tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo, la dosis total diaria para los primeros cuatro días de tratamiento es de 100 mg (día 1), 200 mg (día 2), 300 mg (día 3) y de 400 mg (día 4). Ulteriores ajustes de la dosis hasta 800 mg por día al día 6, deben realizarse con incrementos no mayores a 200 mg por día.

La dosis puede ser ajustada de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente individual, dentro de un rango de 200 a 800 mg por día. La dosis efectiva habitualmente se encuentra en el rango de 400 a 800 mg por día.

Prevención de la recurrencia del trastorno bipolar

Para la prevención de la recurrencia de episodios maníacos, depresivos o mixtos en el trastorno bipolar, los pacientes que hayan respondido al tratamiento agudo del trastorno bipolar con quetiapina deben continuar con el tratamiento a las mismas dosis. La dosis puede ser luego ajustada dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente individual, dentro del rango de 300 a 800 mg/día administrados dos veces por día. Es importante que para el tratamiento de mantenimiento se administre la dosis efectiva más baja.

Pacientes de edad avanzada

Al igual que otros antipsicóticos, el QUEPAZ debe usarse con precaución en las personas de edad avanzada, en particular al principio del período de administración. Los pacientes de edad avanzada deben iniciar el tratamiento con QUEPAZ con una dosis de 25 mg por día. Esta dosis debe aumentarse diariamente, en incrementos de 25 mg a 50 mg, hasta llegar a una dosis terapéutica eficaz, que es probable que sea más baja que en pacientes más jóvenes.

La eficacia y la seguridad no han sido evaluadas en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el marco del trastorno bipolar.

Niños y adolescentes

QUEPAZ no está recomendado para la administración en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos que apoyen su administración en este grupo etario.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.


 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Maria Victoria Barrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



Insuficiencia hepática

La quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado. Por lo tanto, QUEPAZ debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática conocida, especialmente durante el período de dosificación inicial. Los pacientes con insuficiencia hepática conocida deben iniciar el uso de QUEPAZ con una dosis de 25 mg por día. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia individual de cada paciente, esta dosis debe aumentarse diariamente en incrementos de 25 mg a 50 mg hasta llegar a la dosis terapéutica eficaz.

Contraindicaciones

La quetiapina está contraindicada en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes de este producto.

Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como los inhibidores de la proteasa del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), agentes azoles antifúngicos, eritromicina, claritromicina y nefazodona.

Advertencias y precauciones

La quetiapina no está recomendada para ser administrada a niños y adolescentes menores de 18 años, a causa de la ausencia de datos que apoyen el uso en este grupo etario. Estudios clínicos han demostrado que, además del perfil de seguridad identificado en los adultos, algunos eventos adversos se manifestaron con una frecuencia mayor en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, incremento de la prolactina sérica y síntomas extrapiramidales) y se identificó uno que no había sido visto previamente en estudios en adultos (aumento de la presión arterial). En niños y adolescentes han sido observados también cambios en los análisis de la función tiroidea.

Además, no han sido estudiadas más allá de 26 semanas las implicancias del tratamiento a largo plazo sobre la seguridad para el crecimiento y la maduración. Se desconocen las implicancias a largo plazo sobre el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En estudios clínicos controlados con pacientes niños y adolescentes, la quetiapina se asoció con un aumento de la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo, en pacientes tratados por esquizofrenia y manía bipolar.

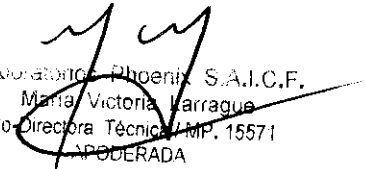
Suicidio / Ideación suicidas o Empeoramiento clínico

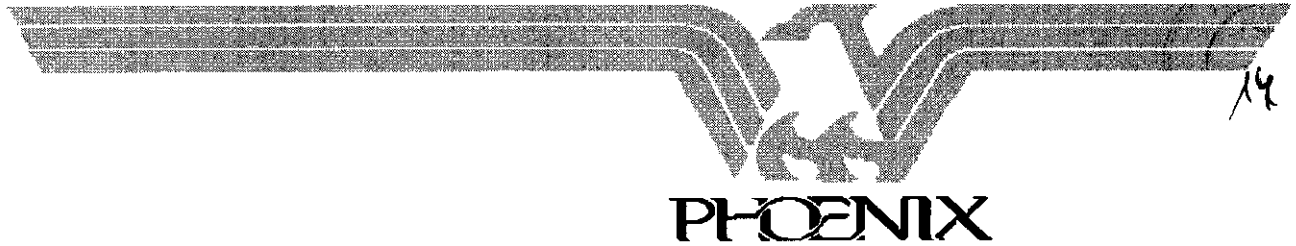
La depresión en el trastorno bipolar está asociada con el aumento del riesgo de ideación suicidas, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que tenga lugar una remisión significativa. Como puede que las mejorías no ocurran durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser controlados cuidadosamente hasta que tenga lugar dicha mejoría. Forma parte de la experiencia clínica general el hecho de que el riesgo de suicidio pueda aumentar en las etapas iniciales de la recuperación.

En estudios clínicos de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de eventos relacionados con suicidio en pacientes menores de 25 años tratados con quetiapina, en comparación con aquéllos tratados con placebo (3% versus 0%, respectivamente).

Somnolencia

El tratamiento con quetiapina ha sido asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tal como sedación. En estudios clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar, el inicio fue aproximadamente dentro de los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de


 Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Carrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



intensidad leve a moderada. Los pacientes con depresión bipolar que experimenten somnolencia de intensidad severa pueden requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que los síntomas mejoren y pueda ser posible considerar la discontinuación del tratamiento.

Enfermedad cardiovascular

La quetiapina debe ser utilizada con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular conocida y otras afecciones que predispongan a la hipotensión.

La quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo de incremento de la dosis inicial; esto es más común en pacientes de edad avanzada que en los más jóvenes. Si esto ocurriese, deberá considerarse la posibilidad de reducir la dosis o de un incremento más gradual.

Convulsiones

En estudios clínicos controlados con placebo no hubo diferencias en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o con placebo. Como con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución cuando se tratan pacientes con antecedentes de convulsiones.

Síntomas extrapiramidales

En estudios clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, la quetiapina se asoció con el aumento de la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo, en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar.

Disquinesia tardía

La disquinesia tardía es un síndrome potencialmente irreversible, de movimientos involuntarios, disquinéticos, que puede desarrollarse en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos incluyendo a la quetiapina. Si se manifestasen los síntomas y signos de disquinesia tardía, debe considerarse la reducción de la dosis o la discontinuación de la quetiapina. Los síntomas de disquinesia tardía pueden empeorar o incluso manifestarse luego de la discontinuación del tratamiento.

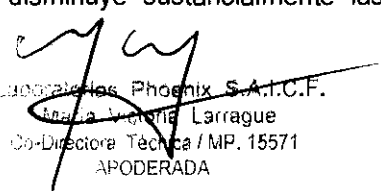
Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno ha sido asociado con el tratamiento con antipsicóticos, incluyendo la quetiapina. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autónoma y aumento de la creatinfosfoquinasa. Ante tal evento, la quetiapina debe ser discontinuada y debe darse el tratamiento médico adecuado.

Neutropenia severa

En estudios clínicos con quetiapina ha sido reportada poco frecuentemente una neutropenia severa (recuento de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$). La mayor parte de los casos de neutropenia severa tuvieron lugar dentro del par de meses de iniciado el tratamiento con quetiapina. No hay una relación aparente con la dosis. Durante la experiencia posterior a la comercialización, tuvo lugar la resolución de la leucopenia y/o neutropenia luego de la terminación del tratamiento con quetiapina. Los posibles factores de riesgo de neutropenia incluyen un recuento bajo de glóbulos blancos preexistente y antecedentes de neutropenia inducida por fármacos. La quetiapina debe ser discontinuada en pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/l$. Deberá controlarse a los pacientes ante la posibilidad de signos y síntomas de infección y deben seguirse los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/l$).

El uso concomitante de la quetiapina con un fuerte inductor enzimático hepático como la carbamazepina o la fenitoína disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de la


 Lugo de los Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



PHOENIX

quetiapina, lo que podría afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que reciben un inductor de las enzimas hepáticas, la iniciación del tratamiento con quetiapina sólo debe ocurrir si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de la eliminación del inductor enzimático hepático. Es importante que cualquier cambio de inductor sea gradual y, si es necesario, reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Hiper glucemia

Durante el tratamiento con quetiapina se ha reportado hiper glucemia o exacerbación de diabetes preexistente. Es recomendable un seguimiento clínico apropiado en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus.

Lípidos

En ensayos clínicos con quetiapina se ha observado el aumento de los triglicéridos, LDL y colesterol total, y la disminución del colesterol HDL. Los cambios lipídicos deben tratarse según el criterio clínico.

Prolongación del intervalo QT

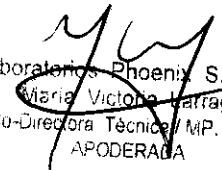
En los ensayos clínicos y en el uso de acuerdo con el prospecto, la quetiapina no se asoció con un aumento persistente y absoluto del intervalo QT. Sin embargo, con sobredosis se observó la prolongación del intervalo QT. Al igual que con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina en pacientes con enfermedad cardiovascular o antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT. Además, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina junto con medicamentos que prolongan el intervalo QTc, y concomitantemente con neurolépticos, especialmente en los ancianos, en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocalcemia o hipomagnesemia.

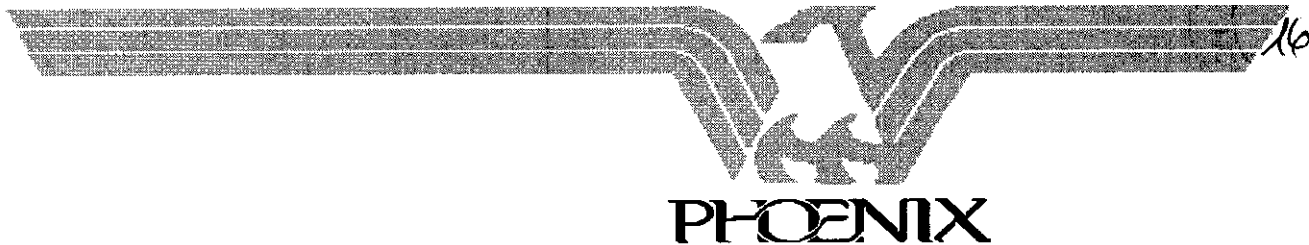
Reacciones de abstinencia aguda

Después de la interrupción brusca de la quetiapina han sido descriptos síntomas de abstinencia aguda como insomnio, náuseas, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareos e irritabilidad. También puede manifestarse la recurrencia de los síntomas psicóticos y ha sido reportada la aparición de trastornos del movimiento involuntario (por ejemplo, acatisia, distonía y disquinesias). Se recomienda el retiro gradual durante un período de por lo menos una o dos semanas.

Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia

La quetiapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia. En ensayos clínicos controlados con placebo con algunos antipsicóticos atípicos en una población con demencia, se ha visto un aumento del riesgo de eventos adversos cerebrovasculares, aproximadamente 3 veces mayor. El mecanismo de este aumento del riesgo no se conoce. Un aumento en el riesgo no se puede excluir para otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. La quetiapina debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular. En un meta-análisis de los fármacos antipsicóticos atípicos, se ha informado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia corren un mayor riesgo de muerte en comparación con el placebo. Sin embargo, en dos estudios de quetiapina de 10 semanas, controlados por placebo, en la misma población de pacientes (n = 710) con edad media de 83 años, rango de 56 - 99 años, la incidencia de la mortalidad en los pacientes tratados con quetiapina fue del 5,5% frente al 3,2% en el grupo placebo. Los pacientes en estos ensayos, murieron de una variedad de causas que fueron consistentes con las expectativas de esta población. Estos datos no establecen


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Maria Victoria Farrague
Co-Directora Técnica / M.P. 15571
APODERADA



una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y la muerte en pacientes ancianos con demencia.

Efectos hepáticos

Si se desarrolla ictericia, el tratamiento con quetiapina debe ser interrumpido.

Enfermedad concomitante

Se han reportado con quetiapina disfagia y aspiración. Aunque no se ha establecido una relación causal con la neumonía por aspiración, la quetiapina debe usarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Enfermedad tromboembólica venosa

Con fármacos antipsicóticos se han reportado casos de tromboembolismo venoso (TEV). Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos suelen presentar factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso, todos los posibles factores de riesgo de TEV deben ser identificados antes y durante el tratamiento con quetiapina y deben adoptarse las medidas preventivas.

Información adicional

Son limitados los datos de quetiapina en combinación con divalproato o litio en episodios maníacos agudos moderados a severos; sin embargo, el tratamiento combinado fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Lactosa

Los comprimidos de quetiapina contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones medicamentosas

Teniendo en cuenta los efectos principales de la quetiapina sobre el sistema nervioso central, la quetiapina debe usarse con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y con el alcohol.

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es la principal enzima responsable del metabolismo de la quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción en voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor del CYP3A4, provocó un aumento de 5 - 8 veces del área bajo la curva (ABC) de la quetiapina. Sobre la base de esto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores del CYP3A4. Tampoco se recomienda tomar quetiapina con jugo de pomelo.

La quetiapina no induce a los sistemas enzimáticos hepáticos involucrados en el metabolismo de la antipirina. Sin embargo, en un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de la quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor enzimático hepático), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el clearance de quetiapina. Este aumento del clearance redujo la exposición sistémica de quetiapina (medida como ABC) a un promedio del 13% de la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un mayor efecto. Como consecuencia de esta interacción, puede ocurrir la reducción de las concentraciones plasmáticas, lo que podría afectar la eficacia del tratamiento con quetiapina. La administración conjunta de quetiapina y fenitoína (otro inductor enzimático microsomal) causó un clearance de quetiapina altamente incrementado, en

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

México, D.F. Victoria Larraque

Directora Técnica, IMP: 15571

APODERADA



aproximadamente 450%. En pacientes que reciben un inductor enzimático hepático, la iniciación del tratamiento con quetiapina sólo debe ocurrir si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor enzimático hepático. Es importante que cualquier cambio en el inductor sea gradual, y si es necesario, reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

La farmacocinética de la quetiapina no se alteró significativamente tras la administración conjunta con el antidepresivo imipramina (un conocido inhibidor del CYP2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor del CYP3A4 y CYP2D6).

La farmacocinética de la quetiapina no se alteró significativamente tras la administración conjunta con los antipsicóticos risperidona o haloperidol. Sin embargo la administración de quetiapina y tioridazina provocó un aumento de aproximadamente el 70% en el clearance de quetiapina.

La farmacocinética de la quetiapina no se alteró tras la administración conjunta con cimetidina, un conocido inhibidor de la enzima P450.

La farmacocinética del litio no se alteró cuando se co-administró con quetiapina.

La farmacocinética del ácido valproico y de la quetiapina no se alteraron de forma clínicamente relevante cuando se administraron como valproato semisódico [también conocido como divalproex sódico (USAN)] y quetiapina (fumarato de quetiapina). El valproato semisódico es un compuesto de coordinación estable formado por valproato de sodio y ácido valproico en una relación molar 1:1.

Se debe tener precaución cuando se usa concomitantemente quetiapina con fármacos que se sabe son causantes de desequilibrio electrolítico o que prolongan el intervalo QTc.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No hubo evidencia de genotoxicidad en una serie de estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*. En animales de laboratorio a un nivel de exposición clínicamente relevante se vieron las siguientes desviaciones, que aún no se han confirmado en la investigación clínica a largo plazo.

En ratas, se ha observado la deposición de pigmento en la glándula tiroides; en monos cynomolgus se han observado hipertrofia de las células foliculares tiroideas, una disminución en los niveles de T3 en plasma, disminución de la concentración de hemoglobina y una disminución del recuento de glóbulos rojos y blancos; y en perros opacidad del cristalino y cataratas.

Teniendo en cuenta estos hallazgos, los beneficios del tratamiento con quetiapina necesitan ser equilibrados contra los riesgos de seguridad para el paciente.

Embarazo

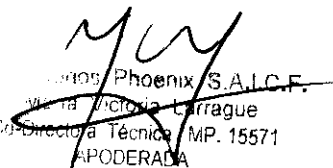
La seguridad y eficacia de la quetiapina durante el embarazo humano no se ha establecido todavía. Hasta ahora no hay indicios de peligrosidad en los ensayos con animales; sin embargo no han sido examinados los posibles efectos en el ojo del feto. Por lo tanto, la quetiapina sólo debe usarse durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales. Luego de embarazos en los que fue utilizada la quetiapina, se observaron síntomas de abstinencia neonatal.

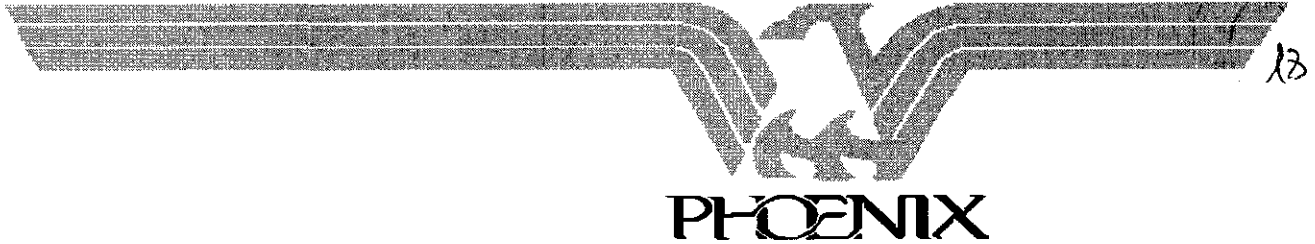
Lactancia

El grado en que la quetiapina se excreta en la leche humana es desconocido. Por tanto, a las mujeres que están en periodo de lactancia debe recomendarse evitar la lactancia mientras estén tomando quetiapina.

Efectos sobre la capacidad de manejar y utilizar maquinaria

Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, la quetiapina puede interferir con las actividades que requieran mucha concentración mental y puede causar somnolencia.


 Phoenix S.A.I.C.F.
 Calle Victoria Carrague
 20 Dirección Técnica, MP. 15571
 APODERADA



Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de no manejar u operar maquinarias hasta que se conozca la sensibilidad individual a esto.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) más comúnmente notificadas con quetiapina son somnolencia, mareos, sequedad de boca, astenia leve, constipación, taquicardia, hipotensión ortostática y dispepsia. Al igual que con otros antipsicóticos, se han asociado con la quetiapina aumento de peso, síncope, síndrome neuroléptico maligno, leucopenia, neutropenia y edema periférico. A continuación se tabula la incidencia de RAMs asociadas con el tratamiento con quetiapina, según el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS Grupo de Trabajo III, 1995). Las frecuencias de eventos adversos se ordenan de acuerdo a lo siguiente: muy frecuentes (> 1/10), frecuentes (> 1/100, < 1/10), poco frecuentes (> 1/1000, < 1/100), raros (> 1/10000, < 1/1000) y muy raros (< 1/10000).

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Frecuente: leucopenia¹.

Poco frecuentes: eosinofilia, trombocitopenia.

Desconocida: neutropenia¹.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente: hipersensibilidad.

Muy raros: reacciones anafilácticas⁶.

Trastornos endocrinos

Frecuente: hiperprolactinemia^{1,6}.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuente: aumento del apetito.

Muy Raro: diabetes Mellitus^{1,5,6}.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: sueños anormales y pesadillas.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareos^{4,17}, somnolencia^{2,17}, dolor de cabeza.

Frecuentes: síncope^{4,17}, síntomas extrapiramidales^{1,13}, disartria.

Poco frecuentes: convulsiones¹, síndrome de piernas inquietas, disquinesia tardía¹.

Trastornos cardíacos

Frecuente: taquicardia⁴.

Trastornos oculares

Frecuente: visión borrosa.

Trastornos vasculares

Frecuente: hipotensión ortostática^{4,17}.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuente: rinitis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: sequedad de boca.

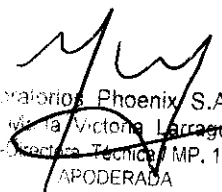
Frecuentes: constipación, dispepsia.

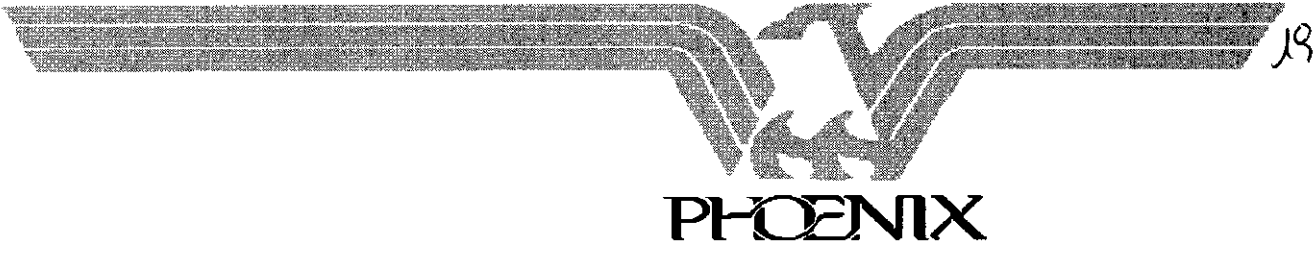
Poco frecuente: disfagia⁸.

Trastornos hepatobiliares

Raro: ictericia⁶.

Muy raro: hepatitis⁶.


 Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.
 Victoria Larrague
 Farmacéutica Técnica / MP. 15571
 APODERADA



Piel y tejido celular subcutáneo

Muy raros: angioedema⁶, síndrome de Stevens-Johnson⁶.

Aparato reproductor y mama

Raros: priapismo, galactorrea.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy frecuentes: síntomas de abstinencia^{1,10}, astenia leve, edema periférico.

Frecuente: irritabilidad.

Raro: síndrome neuroléptico maligno¹.

Investigaciones


Muy frecuentes: elevación de los niveles de triglicéridos séricos¹¹, elevaciones del colesterol total (sobre todo el colesterol LDL)¹², disminución de colesterol HDL¹⁸, aumento de peso⁹.

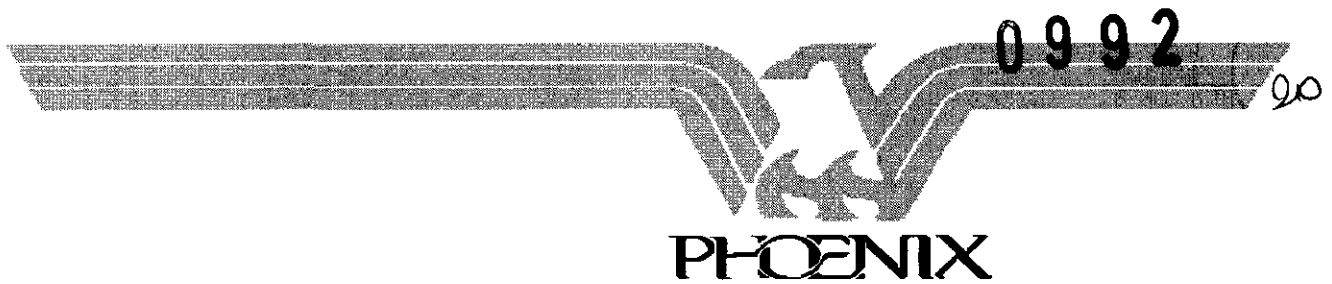
Frecuentes: elevaciones de las transaminasas séricas (ALT, AST)³, disminución del recuento de neutrófilos, aumento de glucosa en la sangre a niveles hiperglucémicos⁷.

Poco frecuentes: elevación de los niveles de la gamma-GT³, disminución del recuento de plaquetas¹⁴.

Raros: elevaciones de la creatinfosfoquinasa en sangre¹⁵, tromboembolismo venoso¹.

- (1) Véase la Sección *Advertencias y precauciones*.
- (2) Se puede producir somnolencia, por lo general 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 elevaciones asintomáticas en las transaminasas séricas (ALT, AST) o en los niveles de gamma-GT.
- (4) Al igual que con otros antipsicóticos con actividad bloqueante α_1 adrenérgica, quetiapina puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de dosis.
- (5) En casos muy raros se ha informado exacerbación de la diabetes preexistente.
- (6) El cálculo de la frecuencia de estas reacciones adversas se ha realizado solamente a partir de datos post-comercialización.
- (7) Glucemia en ayunas $\geq 7,0$ mmol/l o una glucemia sin ayuno $\geq 11,1$ mmol/l por lo menos en una ocasión.
- (8) Un aumento en la tasa de disfagia con quetiapina frente a placebo se observó solamente en los ensayos clínicos en depresión bipolar.
- (9) Sobre la base de $> 7\%$ de aumento en el peso corporal desde el inicio. Se produce principalmente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.
- (10) Los síntomas de abstinencia siguientes se han observado con mayor frecuencia en ensayos clínicos controlados con placebo en monoterapia aguda, que evaluaron los síntomas de discontinuación: insomnio, náuseas, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareos e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente una semana después de la interrupción del tratamiento.
- (11) Triglicéridos ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacientes < 18 años de edad) en por lo menos una ocasión.
- (12) Colesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacientes < 18 años de edad) en por lo menos una ocasión. Un aumento en el colesterol LDL ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) ha sido observado muy comúnmente. El cambio promedio en los pacientes que tenían este aumento fue de $41,7$ mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (13) Véase el texto a continuación.
- (14) Plaquetas $\leq 100 \times 10^9 / l$, por lo menos en una ocasión.
- (15) Basados en los informes de reacciones adversas en ensayos clínicos de aumento de la creatin fosfoquinasa sérica no asociado con el síndrome neuroléptico maligno.
- (16) Niveles de prolactina (pacientes > 18 años de edad): $> 20 \mu g/l$ (> 869.56 pmol/l) en hombres, $> 30 \mu g/l$ ($> 1304,34$ pmol/l) en mujeres, en cualquier momento.
- (17) Puede conducir a caídas.
- (18) Colesterol HDL: < 40 mg/dl ($1,025$ mmol/l) en hombres, < 50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) en mujeres, en cualquier


 Phoenix S.A.I.C.F.
 María Victoria Larrague
 Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



momento.

Con el uso de los neurolépticos se han comunicado muy raramente casos de prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicable, paro cardíaco y torsades de pointes, y se consideran efectos de clase.

En ensayos clínicos de corto plazo controlados con placebo en la depresión bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 8,9% para quetiapina en comparación con 3,8% para el placebo, aunque la incidencia de los eventos adversos individuales fue en general baja y no supera el 4% en cualquier grupo de tratamiento. En ensayos clínicos de corto plazo controlados con placebo en esquizofrenia y manía bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue similar al placebo (esquizofrenia: 7,8% para quetiapina y 8,0% para placebo; manía bipolar: 11,2% para quetiapina y 11,4% para placebo). El tratamiento con quetiapina se asoció con pequeñas disminuciones relacionadas con la dosis en los niveles de hormonas tiroideas, especialmente T₄ total y T₄ libre. La reducción de la T₄ total y libre fue máxima durante las primeras dos a cuatro semanas del tratamiento con quetiapina, sin una mayor reducción durante el tratamiento a largo plazo. En casi todos los casos, la interrupción del tratamiento con quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre la T₄ total y libre, independientemente de la duración del tratamiento. Disminuciones pequeñas de la T₃ total y T₃ inversa sólo se observaron sólo en dosis más altas. Los niveles de globulina fijadora de tiroxina (TBG, por sus siglas en inglés) no se modificaron y, en general, no se observó un aumento recíproco de la hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés), sin indicios de que quetiapina cause hipotiroidismo clínicamente relevante.

Niños y adolescentes (10 a 17 años de edad)

Las reacciones adversas descritas anteriormente para los adultos deben ser consideradas para los niños, niñas y adolescentes. A continuación se resumen las RAMs que se producen con una categoría de mayor frecuencia en niños y adolescentes (10-17 años de edad) que en la población de adultos o reacciones adversas que no han sido identificadas en la población adulta. Las frecuencias de los eventos adversos se ordenan de acuerdo a lo siguiente: Muy frecuentes (> 1/10), frecuentes (> 1/100, < 1/10), poco frecuentes (> 1/1000, < 1/100), raros (> 1/10000, < 1/1000) y muy raros (< 1/10000).

Trastornos del metabolismo y nutrición

Muy frecuentes: aumento del apetito.

Investigaciones

Muy frecuentes: aumentos de la prolactina¹, Aumento de la presión arterial².

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: síntomas extrapiramidales³.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

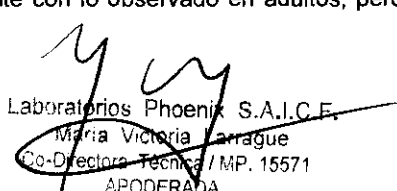
Frecuente: irritabilidad⁴.

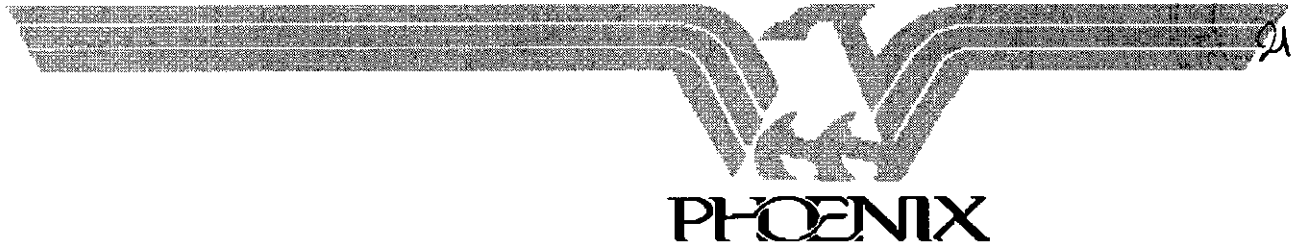
(1) Niveles de prolactina (pacientes < 18 años de edad): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) en hombres, > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) en mujeres, en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes tuvo un aumento de prolactina a un nivel > 100 µg/l.

(2) Basado en los cambios por encima de los umbrales de significación clínica (adaptado de los criterios del Instituto Nacional de Salud) o aumentos > 20 mm Hg para la presión arterial sistólica o >10 mm Hg para la presión arterial diastólica en cualquier momento en dos estudios agudos (3-6 semanas) controlados con placebo en niños y adolescentes.

(3) Véase la Sección *Propiedades farmacodinámicas*.

(4) Nota: La frecuencia es consistente con lo observado en adultos, pero la irritabilidad pueden estar asociada


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



con implicaciones clínicas diferentes en niños y adolescentes, en comparación con los adultos.

Sobredosificación

En los ensayos clínicos se ha informado desenlace fatal después de una sobredosis aguda de 13,6 gramos, y en poscomercialización en dosis tan bajas como 6 gramos de quetiapina sola. Sin embargo, también ha sido descrita la sobrevida tras sobredosis agudas de hasta 30 gramos.

En la experiencia poscomercialización, se ha informado de raros casos de sobredosis de quetiapina sola con resultado de muerte o de coma o de prolongación del intervalo QT.

En general, los signos y síntomas fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos de la sustancia activa, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular severa preexistente pueden presentar un mayor riesgo de los efectos de la sobredosis. (Véase la sección *Advertencias y precauciones*).

Manejo

No hay un antídoto específico para la quetiapina. En los casos de signos graves, debe ser considerada la posibilidad de múltiples medicamentos asociados y se recomiendan procedimientos de cuidados intensivos, incluyendo el establecimiento y el mantenimiento de una vía aérea permeable, asegurar la oxigenación y ventilación adecuadas, y el seguimiento y apoyo del sistema cardiovascular. Mientras que la prevención de la absorción en caso de sobredosis no se ha investigado, el lavado gástrico puede estar indicado en casos de envenenamiento grave y si es posible de llevarlo a cabo una hora después de la ingestión. La administración de carbón activado debe ser considerada. Debe continuar una estrecha supervisión y vigilancia hasta que el paciente se recupere.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.

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

Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

Conservación

Conservar en envase original, en lugar fresco y seco. Proteger de la luz. Conservar a una temperatura de hasta 30°C.

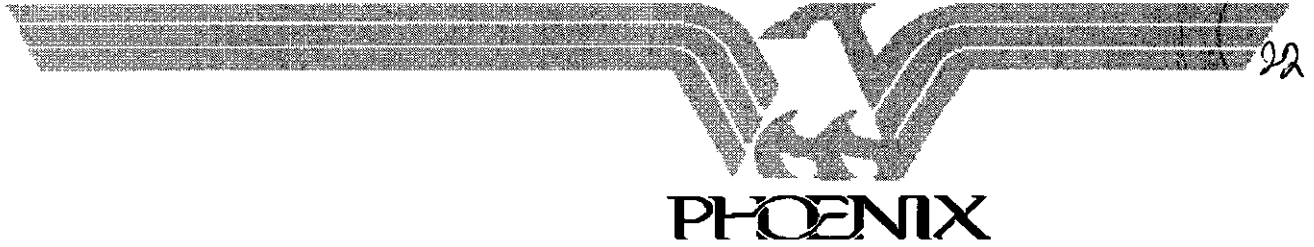
Presentación

Se presenta en envases conteniendo 10, 20, 30, 500 y 1000 comprimidos recubiertos siendo los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

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

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

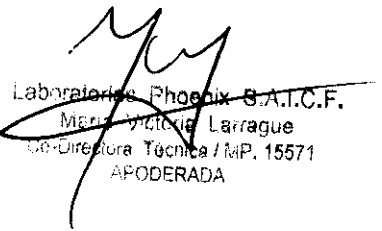
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
 Montevideo, Uruguay
 Cto-Directora Técnica / MP. 15571
 APODERADA



Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado. N° 55.287.
Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.
Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.
Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.
E-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: .../.../...



Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
OB-Directora Técnica / M.P. 15571
APODERADA