



"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° 1085

BUENOS AIRES, 23 FEB 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019900-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada QUETIAZIC XR / QUETIAPINA FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE ACCIÓN PROLONGADA, QUETIAPINA FUMARATO 50 mg; 200 mg; 300 mg; 400 mg, aprobada por Certificado N° 49.836.

6, 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° 1085

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

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

Que a fojas 326 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 QUETIAZIC XR / QUETIAPINA FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE ACCIÓN PROLONGADA, QUETIAPINA FUMARATO 50 mg; 200 mg; 300 mg; 400 mg, aprobada por Certificado N° 49.836 y Disposición N° 4480/01, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 239 a 325.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4480/01 los prospectos autorizados por las fojas 239 a 267, 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

5.



DISPOSICIÓN N° 1085

"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° 49.836 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° 1-0047-0000-019900-11-2

DISPOSICIÓN N° 1085

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
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.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1.085**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.836 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: QUETIAZIC XR / QUETIAPINA FUMARATO,
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE ACCIÓN PROLONGADA, QUETIAPINA FUMARATO 50 mg; 200 mg; 300 mg; 400 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4480/01.-

5

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011757-99-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2259/11.-	Prospectos de fs. 239 a 325, corresponde desglosar de fs. 239 a 267.-

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

24



"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 del REM
a la firma MONTE VERDE S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº
49.836 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 3 FEB. 2012 del mes de

Expediente Nº 1-0047-0000-019900-11-2

DISPOSICIÓN Nº **1085**

nc

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



PROYECTO DE PROSPECTO

QUETIAZIC XR
QUETIAPINA
Comprimidos Recubiertos de Acción Prolongada
50 mg – 200 mg – 300 mg – 400 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada – Lista IV

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:*Cada comprimido recubierto de acción prolongada de 50 mg contiene:*

Quetiapina Fumarato	57,5663 mg
(Equivalente a Quetiapina)	50,0000 mg)
Etilcelulosa	57,5000 mg
Copolímero de Ácido Metacrílico	25,0000 mg
Ácido Maleico	7,5000 mg
Lactosa	20,3337 mg
Povidona	7,3000 mg
Estearato de Magnesio	1,8250 mg
Talco	5,4750 mg
Opadry Blanco	6,4300 mg
Óxido de Hierro Amarillo (CI 77492)	0,6400 mg
Óxido Férrico Rojo (CI 77491)	0,4300 mg

Cada comprimido recubierto de acción prolongada de 200 mg contiene:

Quetiapina Fumarato	230,2650 mg
(Equivalente a Quetiapina)	200,0000 mg)
Etilcelulosa	230,0000 mg
Copolímero de Ácido Metacrílico	100,0000 mg
Ácido Maleico	30,0000 mg
Lactosa	81,3350 mg
Povidona	29,2000 mg
Estearato de Magnesio	7,3000 mg
Talco	21,9000 mg
Opadry Blanco	28,0000 mg
Óxido de Hierro Amarillo (CI 77492)	2,0000 mg

Cada comprimido recubierto de acción prolongada de 300 mg contiene:

Quetiapina Fumarato	345,4000 mg
(Equivalente a Quetiapina)	300,0000 mg)
Etilcelulosa	345,0000 mg
Copolímero de Ácido Metacrílico	150,0000 mg
Acido Maleico	45,0000 mg
Lactosa	122,0020 mg
Povidona	43,8000 mg
Estearato de Magnesio	10,9500 mg
Talco	32,8500 mg
Opadry Blanco	39,4900 mg
Óxido de Hierro Amarillo (CI 77492)	0,5100 mg


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. AGUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728


 MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

Cada comprimido recubierto de acción prolongada de 400 mg contiene:

Quetiapina Fumarato	460,5300 mg
(Equivalente a Quetiapina)	400,0000 mg)
Etilcelulosa	460,0000 mg
Copolímero de Ácido Metacrílico	200,0000 mg
Acido Maleico	60,0000 mg
Lactosa	162,6700 mg
Povidona	58,4000 mg
Estearato de Magnesio	14,6000 mg
Talco	43,8000 mg
Opadry Blanco	60,0000 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico.

Código ATC: N05AH04

INDICACIONES:

Esquizofrenia:

- Quetiazic está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV), incluyendo la prevención de recaídas en pacientes esquizofrénicos estables que han sido tratados con quetiapina.

Trastorno bipolar:

- Quetiazic está indicado para el tratamiento agudo de los episodios de manía o mixtos asociados con el Trastorno Bipolar tipo I (DSM IV), tanto como monoterapia así como adjunto al litio o valproato sódico.
- Quetiazic está indicado como monoterapia para el tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar (I y II) (DSM IV).
- Quetiazic está indicado en la prevención de la recurrencia en el tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar tipo I combinado con litio o valproato.

Tratamiento coadyuvante del trastorno depresivo mayor (TDM):

- Quetiazic está indicada como tratamiento coadyuvante de la terapia con antidepresivos para el tratamiento del TDM (DSM IV).

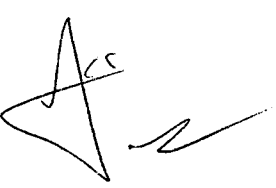
FARMACOLOGÍA

La quetiapina es una droga antipsicótica perteneciente a una nueva clase química, los derivados de la dibenzotiazepina.

La quetiapina es un antagonista de múltiples receptores de neurotransmisores en el cerebro; serotonina 5HT_{1A} y 5HT₂ (CI_{50S} = 1268 & 329 nM, respectivamente), histamina H₁ (CI₅₀ = 30 nM) y receptores adrenérgicos α_1 y α_2 (CI_{50S} = 1268 & 329 nM, respectivamente).


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728


 MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA





Quetiapina no ha demostrado una apreciable afinidad con receptores colinérgicos muscarínicos y receptores de benzodiazepinas ($CI_{50S} > 5000$ nM).

Si bien el mecanismo exacto de acción es desconocido, se ha propuesto que la actividad antipsicótica de esta droga es mediada a través de una combinación de antagonismo de dopamina (D_2) y de serotonina ($5-HT_2$). El antagonismo en los receptores distintos a la dopamina y $5-HT_2$ con similares afinidades receptoras puede explicar algunos de los demás efectos de la droga.

La somnolencia observada con esta droga puede ser debida al antagonismo de la quetiapina sobre los receptores H_1 y el antagonismo de la quetiapina sobre los receptores adrenérgicos α_1 puede explicar la hipotensión ortostática.

FARMACOCINÉTICA

Luego de una dosificación múltiple con quetiapina hasta una dosis total diaria de 800 mg administrada en dosis divididas, las concentraciones plasmáticas de quetiapina y norquetiapina, el principio activo de la quetiapina, fueron proporcionales a la dosis diaria total. Es predecible que ocurra acumulación con dosificaciones múltiples. El área bajo la curva (ABC) y la concentración plasmática máxima (C_{max}) media estable de norquetiapina son aproximadamente de 21-27% y el 46-56% de las observadas para quetiapina, respectivamente. La eliminación de quetiapina se realiza principalmente por metabolismo hepático. La vida terminal promedio es de aproximadamente 7 horas para quetiapina y de aproximadamente 12 horas para norquetiapina dentro del rango de la dosis clínica. Es de esperar que se alcancen concentraciones estables dentro de los dos días de dosificación. No es probable que quetiapina de liberación prolongada interfiera con el metabolismo de drogas metabolizadas por enzimas del citocromo P450.

Absorción: El fumarato de quetiapina alcanza las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 6 horas después de la administración de quetiapina de liberación prolongada. Administrado una vez al día, en el estado de equilibrio, tiene una biodisponibilidad comparable a una dosis diaria total equivalente de quetiapina administrada en dosis divididas, dos veces al día. Se ha evidenciado que la comida rica en grasas (aproximadamente 800 a 1000 calorías) produce aumentos estadísticamente significativos en la C_{max} y el ABC de quetiapina de liberación prolongada del 44% al 52% y del 20% y el 22% respectivamente para los comprimidos de 50 mg y 300 mg. En comparación una comida liviana (aproximadamente 300 calorías) no tuvo efecto significativo en la C_{max} o en el ABC de la quetiapina. Se recomienda que quetiapina de liberación prolongada sea ingerido sin alimentos o con una comida liviana.

Distribución: Quetiapina es ampliamente distribuida en todo el organismo con un aparente volumen de distribución de $10 + 4$ L/kg. Un 83% es combinado con proteínas plasmáticas en concentraciones terapéuticas. *In vitro*, quetiapina no afecta la combinación de warfarina o diazepam con albúmina sérica humana. A su vez, ni la warfarina ni el diazepam alteran la combinación con quetiapina.

Metabolismo y eliminación: Después de única dosis oral de C^{14} - quetiapina, menos del 1% de la dosis administrada se excreta como droga inalterada,

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODEADA

indicando que la quetiapina es altamente metabolizada. Aproximadamente el 73% y 20% de la dosis fue recuperada en orina y materia fecal, respectivamente.

Quetiapina es ampliamente metabolizada por el hígado. Las principales vías metabólicas son sulfoxidación al metabolito sulfóxido y oxidación con el metabolito del ácido original, siendo ambos metabolitos farmacológicamente inactivos. Los estudios *in vitro* revelaron que la isoenzima citocromo P450 3A4 está comprometida en el metabolismo de la quetiapina en su metabolito sulfóxido principal, pero inactivo.

Subgrupos de población

Edad: La excreción oral de quetiapina estaba reducida en un 40% en pacientes ancianos de más de 65 años en comparación con pacientes jóvenes y puede ser necesario un ajuste de dosis.

Sexo: La farmacocinética de quetiapina no es afectada por el sexo.

Raza: No hay efectos por raza sobre la excreción oral de quetiapina.

Tabaquismo: El tabaquismo no ejerció ningún efecto sobre la excreción oral de quetiapina.

Insuficiencia renal: Los pacientes con insuficiencia severa renal, clearance entre 10-30 ml/min/1,73 m² presentaron una excreción renal media inferior en un 25% que los sujetos normales con clearance > 80 ml/min/1,73 m². Pero debido a que las concentraciones de quetiapina en plasma en los sujetos con insuficiencia renal estaban dentro del rango de concentraciones observadas en sujetos normales que recibieron la misma dosis, el ajuste de dosis no es necesario, en estos sujetos.

Insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática debido al amplio metabolismo hepático de la droga pueden presentar niveles plasmáticos mayores, por lo que puede ser necesario un ajuste de dosis.

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

El inductor prototipo del citocromo P4503A4 fenitoina, aumenta el clearance oral de la quetiapina y el inhibidor prototipo del citocromo P4503A4, ketoconazol, lo disminuye.

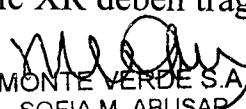
Será necesario un ajuste de dosis cuando quetiapina se administre conjuntamente con fenitoina o ketoconazol.

El clearance de la quetiapina no disminuye por el inhibidor enzimático no específico, la cimetidina.

La quetiapina con dosis de 750mg/día no afectó la farmacocinética de dosis única de antipirina, litio o lorazepam.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA



Se recomienda que Quetiazic XR se ingiera sin alimentos o con una comida ligera (aproximadamente 300 calorías).

Trastorno Bipolar

Episodios depresivos:

Dosis habitual para el tratamiento agudo:

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

Esquema de dosificación recomendado

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

Manía bipolar

Dosis habitual para la monoterapia aguda o tratamiento adyuvante con litio o valproato:

Quetiazic XR debe administrarse una vez al día por la noche comenzando con 300 mg el día 1 y 600 mg el día 2. Quetiazic XR puede ajustarse entre 400 mg y 800 mg a partir del día 3, dependiendo de la respuesta y tolerancia del paciente.

Esquema de dosificación recomendado

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

Tratamiento de mantenimiento para la prevención de recurrencias en el trastorno bipolar tipo I

Si bien no existe una evidencia disponible para especificar cuanto tiempo debe permanecer un paciente tratado con Quetiazic XR, se demostró el mantenimiento de la eficacia en el tratamiento del trastorno bipolar I con Quetiapina (administrada 2 veces al día, con un total de 400 a 800 mg por día) como tratamiento adyuvante a litio o valproato. Por lo general, en la fase de mantenimiento, los pacientes continuaron con la misma dosis a la cual se los estabilizó durante la fase de estabilización, tomada a la hora de acostarse. Se debe evaluar periódicamente a los pacientes para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento y la dosis adecuada para el tratamiento.

Esquizofrenia

Dosis habitual para el tratamiento agudo:

Quetiazic XR debe administrarse una vez al día preferentemente por la noche. La dosis inicial recomendada es de 300 mg/día. Las dosis deben ser tituladas dentro de un rango de dosis de 400-800 mg/día dependiendo de la respuesta y la tolerancia de cada paciente.

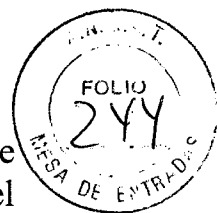
Los aumentos de la dosis pueden realizarse con intervalos tan cortos como de 1 día y en aumentos de hasta 300 mg/día. La seguridad de dosis superiores a 800 mg/día no se ha evaluado en los estudios clínicos.

Tratamiento de mantenimiento:

No se dispone de un conjunto de evidencias para abordar específicamente durante cuanto tiempo debe permanecer un paciente tratado con Quetiapina. Aunque en un estudio de esquizofrenia a largo plazo en pacientes estabilizados tratados con quetiapina de liberación prolongada ha mostrado que este fármaco es efectivo en demorar el tiempo hasta la recaída en dichos


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA



pacientes, con dosis de 400 a 800 mg/día durante 16 semanas. Se debe reevaluar periódicamente a los pacientes para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento y la dosis adecuada.

Trastorno depresivo mayor, tratamiento coadyuvante con antidepresivos:

Quetiapina demostró ser eficaz como tratamiento coadyuvante a la terapia con antidepresivos en un rango de dosis de 150 hasta 300 mg/día. Con estas dosis hubo aumentos de las reacciones adversas dependientes de las mismas. No se estudiaron dosis mayores a 300 mg/día.

La dosis de Quetiapina XR se debe comenzar con 50 mg una vez al día, por la noche. En el día 3, la dosis puede aumentarse a 150 mg una vez al día, por la noche.

Dosificación en poblaciones especiales

Debe considerarse una menor velocidad de titulación de la dosis y una dosis objetivo menor en pacientes geriátricos y en pacientes que estén debilitados o que tengan predisposición a reacciones hipotensivas.

Uso geriátrico:

Cuando esté indicada la titulación de la dosis debe realizarse con precaución en estos pacientes.

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

Deterioro hepático:

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

Administración concomitante de otras drogas:

La eliminación de quetiapina aumentó en presencia de fenitoina. Pueden requerirse mayores dosis de mantenimiento de quetiapina cuando se coadministra con fenitoina y otros inductores enzimáticos tales como carbamazepina y fenobarbital.

Reinicio del tratamiento en pacientes previamente discontinuados

Si bien no existen datos para el reinicio del tratamiento, se recomienda que al reiniciar nuevamente el tratamiento de pacientes que no han tomado Quetiapina XR por más de una semana, se siga el esquema de dosificación inicial. Cuando se reinicia el tratamiento en pacientes que no han tomado Quetiapina XR por menos de una semana puede no requerirse un aumento gradual de la dosis pudiendo reiniciarse la dosis de mantenimiento.

Pacientes que pasan de comprimidos recubiertos de liberación inmediata a quetiapina de liberación prolongada

Los pacientes que actualmente estén siendo tratados con Quetiapina (formulación de liberación inmediata) pueden pasarse a Quetiapina XR con una dosis diaria total equivalente, ingerida una vez al día. Pueden ser necesarios ajustes individuales de la dosis.

Pacientes que pasan de otro antipsicótico a quetiapina de liberación prolongada

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

AS 2



No se han recolectado datos de manera sistemática para especificar la forma de pasar a un paciente de otros antipsicóticos a Quetiazic XR, ni lo referido a la administración concomitante de otros antipsicóticos. Si bien la discontinuación inmediata del tratamiento antipsicótico previo puede ser aceptable para algunos pacientes con esquizofrenia, discontinuarlo más gradualmente puede ser lo más apropiado para otros.

En todos los casos deberá minimizarse el período de administración superpuesta de antipsicóticos. Cuando se pase a un paciente de antipsicóticos de depósito, si fuera apropiado desde el punto de vista médico, iniciar el tratamiento con Quetiazic XR en lugar de la próxima inyección programada. Se deberá reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con la medicación que se administre para el síndrome extrapiramidal.

CONTRAINDICACIONES

Quetiapina está contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad conocida a esta medicación o cualquiera de sus excipientes.

ADVERTENCIAS

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

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con drogas antipsicóticas tienen un riesgo de muerte incrementado. Los análisis de 17 estudios controlados con placebo (duración media de 10 semanas), sobre todo en pacientes que tomaban medicamentos antipsicóticos atípicos, han revelado un riesgo de muerte en los pacientes tratados con el fármaco de entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo de muerte en los pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un ensayo controlado típico de 10 semanas de duración, la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con el fármaco fue de 4,5%, en comparación con una tasa de alrededor del 2,6% en el grupo tratado con placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, al igual que los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con fármacos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. No está claro si los resultados de aumento de la mortalidad en los estudios observacionales pueden ser atribuidos a la droga antipsicótica o a alguna característica(s) de los pacientes. *Quetiapina de liberación prolongada no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.*

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio:

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de pensamientos y conducta suicida (tendencia suicida) o cambios inusuales en el comportamiento, ya sea que estén tomando medicamentos antidepresivos o no, y este riesgo puede persistir hasta que haya una remisión significativa. Existe una preocupación de largos años acerca de que los antidepresivos pueden inducir el empeoramiento de la depresión y la aparición de una tendencia suicida en determinados pacientes. Los antidepresivos incrementaron el riesgo de pensamiento y conducta suicida (tendencia suicida)


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA



en estudios de corto plazo en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos.

Los análisis combinados de estudios de corto plazo controlados con placebo de 9 fármacos antidepresivos (ISRS y otros) en niños y adolescentes con TDM, TOC (trastorno obsesivo compulsivo), u otros trastornos psiquiátricos (un total de 24 estudios con más de 4400 pacientes) han revelado un mayor riesgo de eventos adversos que representan comportamiento o pensamiento suicida (tendencia suicida) durante los primeros meses de tratamiento en aquellos que recibían antidepresivos. El riesgo promedio de tales eventos en pacientes que recibían antidepresivos fue del 4%, dos veces el riesgo con placebo, que fue del 2%. Hubo una variación considerable en el riesgo entre los fármacos, pero también una tendencia al aumento para casi todos los fármacos estudiados. El riesgo de tendencia suicida se observó más firmemente en los estudios de TDM, pero hubo también señales de riesgo en algunos estudios de otras indicaciones psiquiátricas (trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de ansiedad social). **No ocurrió ningún suicidio en ninguno de estos estudios.** Se desconoce si el riesgo de tendencia suicida en pacientes pediátricos se extiende al uso de largo plazo, es decir, después de varios meses. También se desconoce si el riesgo de tendencia suicida se extiende a los adultos.

Se debe observar de cerca a todos los pacientes pediátricos tratados con antidepresivos para cualquier indicación, en cuanto al empeoramiento clínico, la tendencia suicida, y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los meses iniciales de un tratamiento con un fármaco, o en los momentos de cambios de dosis, ya sean aumentos o disminuciones. Tal observación generalmente debe incluir por lo menos un contacto semanal en persona con los pacientes o sus familiares o cuidadores durante las primeras 4 semanas de tratamiento, luego consultas quincenales por las siguientes 4 semanas, luego a las 12 semanas, y después de las 12 semanas según se indique clínicamente. Puede ser apropiado un contacto adicional por teléfono entre las consultas en persona.

Los adultos con TDM o depresión comórbida en el entorno de otra enfermedad psiquiátrica que están siendo tratados con antidepresivos deben ser observados de forma similar en cuanto al empeoramiento clínico y la tendencia suicida, especialmente durante los meses iniciales de un tratamiento con un fármaco, o en los momentos de cambios de dosis, ya sean aumentos o disminuciones.

Los siguientes síntomas, ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía, y manía, han sido informados en pacientes adultos y psiquiátricos tratados con antidepresivos por trastorno depresivo grave como también por otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas. Aunque no se ha establecido una vinculación causal entre la aparición de tales síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la preocupación de que tales síntomas puedan ser precursores de la aparición de la tendencia suicida.

Se debe considerar el cambio del régimen terapéutico, incluyendo posiblemente la discontinuación del medicamento, en los pacientes cuya depresión es persistentemente peor, o que están experimentando la aparición de una tendencia suicida o síntomas que podrían ser precursores de un

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI: 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA



empeoramiento de la depresión o de tendencia suicida, particularmente si estos síntomas son severos, abruptos en su aparición, o no eran parte de los síntomas de presentación del paciente.

Si se ha tomado la decisión de discontinuar el tratamiento, se debe ir disminuyendo el medicamento, tan rápido como sea posible, pero sabiendo que la discontinuación abrupta puede estar asociada a determinados síntomas.

Las familias y los cuidadores de los pacientes pediátricos que son tratados con antidepresivos por trastorno depresivo grave u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, deben ser alertados acerca de la necesidad de controlar a los pacientes respecto a la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en la conducta, y de los otros síntomas descritos anteriormente, así como la aparición de tendencia suicida, y de informar tales síntomas inmediatamente a los profesionales de la salud. El control debe incluir una observación diaria por parte de los familiares y cuidadores. Las prescripciones deben ser realizadas con la menor cantidad de comprimidos compatible con un buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis. También se debe informar de forma similar a los familiares y cuidadores de los adultos tratados por depresión.

Se debe advertir que Quetiazic no está aprobado para el uso en el tratamiento de indicaciones en la población pediátrica.

Evaluación inicial de pacientes por trastorno bipolar:

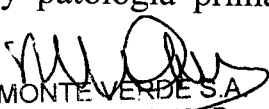
Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. Por lo general se cree (aunque no se ha establecido en estudios controlados) que tratar tal episodio con un antidepresivo solo, puede aumentar la probabilidad de la precipitación de un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si algunos de los síntomas descritos anteriormente representan dicha conversión. No obstante, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, a los pacientes con síntomas depresivos se les debe efectuar una evaluación inicial adecuada para determinar si están en riesgo de padecer trastorno bipolar; dicha evaluación debe incluir una historia clínica psiquiátrica detallada, que incluya antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar, y depresión.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM):

Se ha reportado un complejo sintomático potencialmente fatal que puede presentar el Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) en asociación con la administración de drogas antipsicóticas. Las manifestaciones clínicas de SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (irregularidad del pulso o de la presión sanguínea, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca).

Los signos adicionales pueden incluir CPK elevada, mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda.

La evaluación clínica de pacientes con este síndrome es complicada para llegar a un diagnóstico, es importante excluir casos en los que la presentación clínica incluye tanto enfermedad médica seria (es decir, neumonía, infección sistémica, etc.) y signos y síntomas extrapiramidales (SEP) no tratados o inadecuadamente tratados. Otras consideraciones importantes en los diferentes diagnósticos diferenciales incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre por drogas, y patología primaria del sistema nervioso central (SNC).


MONTEVERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTEVERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA



El cuidado del SNM debe incluir: 1) Discontinuación inmediata de drogas antipsicóticas y otras drogas no esenciales para la terapia concomitante; 2) Tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico; 3) Tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante para el que se disponga de tratamientos específicos. No existe un protocolo establecido para el tratamiento del SNM.

Discinesias tardías:

Este síndrome constituido por movimientos individuales involuntarios y disquinéticos potencialmente irreversibles. Si bien el cuadro se presenta preferentemente en ancianos y especialmente en mujeres. No hay signos que posibiliten detectar cuales son los pacientes que desarrollarán el síndrome.

Se cree que el riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de hacerse irreversible aumenta con la duración del tratamiento y la dosis total acumulada de drogas antipsicóticas administradas al paciente. Sin embargo el síndrome también puede aparecer, si bien con mucho menos frecuencia, después de breves períodos de tratamiento con dosis bajas.

No hay un tratamiento conocido para el síndrome, el mismo puede remitir, en forma parcial o completa, si se discontinúa el tratamiento antipsicótico. Al suprimir el tratamiento pueden surgir síntomas de la enfermedad subyacente. El efecto que la supresión sintomática posee sobre el curso a largo plazo del síndrome es desconocido.

Quetiapina debe ser recetada en la forma que presente la mayor probabilidad de reducir al mínimo la ocurrencia de discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico debe ser reservado por lo general para pacientes que parecen afectados de una enfermedad crónica que (1) se sabe responde a drogas antipsicóticas y (2) para los cuales no existen tratamientos alternativos, igualmente efectivos, pero potencialmente menos lesivos. En pacientes que requieren tratamiento crónico, se debe buscar la dosis más pequeña y la menor duración de tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de un tratamiento continuo debe ser nuevamente determinada periódicamente.

Hiper glucemia y diabetes mellitus:

La hiper glucemia, en algunos casos extrema y asociada a cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, se ha informado en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo Quetiapina. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y anomalías en la glucosa se complica por la posibilidad de un mayor riesgo de fondo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población general. Dados estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con hiper glucemia no se comprende por completo. Sin embargo, los estudios epidemiológicos indican un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con hiper glucemia, emergentes del tratamiento en pacientes tratados con los antipsicóticos atípicos. No están disponibles las estimaciones precisas del riesgo por eventos adversos relacionados con hiper glucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que están comenzando el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados de forma regular en cuanto al empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus (por ej., obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que están empezando el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a un análisis de glucosa en sangre en

ayunas al comienzo del tratamiento y de forma periódica durante el mismo. Todo paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser monitoreado en cuanto a síntomas de hiperglucemia incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia, y debilidad. Los pacientes que manifiestan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizarse análisis de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se ha resuelto al discontinuar el antipsicótico atípico; no obstante, algunos pacientes necesitaron continuar con un tratamiento antidiabético a pesar de la discontinuación del fármaco bajo sospecha.

Hipotensión ortostática:

Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de dosis y debido probablemente sus propiedades antagonistas α_1 -adrenérgicas.

La hipotensión ortostática, mareos y síncope pueden conducir a caídas.

Quetiapina debe ser indicada con cautela en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (historia de infarto miocárdico o enfermedad cardíaca isquémica o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que podrían predisponer a los pacientes a desarrollar hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicaciones antihipertensivas). Si ocurriera hipotensión durante la titulación para lograr la dosis objetivo, sería apropiado volver a la dosis previa en el cronograma de titulación.

Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis:

Tanto en ensayos clínicos como en el período poscomercialización se han reportado eventos de leucopenia/neutropenia en relación temporal con la administración de antipsicóticos, incluida Quetiapina. También se ha reportado agranulocitosis (inclusive casos fatales).

Los posibles factores de riesgo para leucopenia/neutropenia incluyen bajo recuento de glóbulos blancos preexistentes y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducidas por fármacos. Los pacientes con bajo recuento de glóbulos blancos preexistentes o antecedentes de leucopenia/neutropenia inducidas por fármacos deben ser controlados frecuentemente con hemogramas completos durante los primeros meses de tratamiento y deben discontinuar el uso de Quetiapina XR ante el primer signo de una disminución en el recuento de glóbulos blancos, en ausencia de otros factores causantes.

Los pacientes con neutropenia deben ser monitoreados cuidadosamente para determinar si tienen fiebre u otros síntomas o signos de infección y ser tratados inmediatamente si ocurren dichos síntomas o signos. A los pacientes con neutropenia severa (recuento de neutrófilos absoluto $<1000/\text{mm}^3$) se les debe suspender la administración de Quetiapina XR y hacer un seguimiento de su recuento de glóbulos blancos hasta su recuperación.

Enfermedades cardiovasculares:

Quetiapina debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares conocidas, u otras condiciones que predisponen a la hipotensión. Quetiapina puede producir hipotensión ortostática, especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis, esto es más frecuente en pacientes de edad avanzada que en pacientes más jóvenes. En estudios clínicos Quetiapina no se asoció con la prolongación



persistente del intervalo QTc. No obstante, al igual que con otros antipsicóticos, se deberá tener precaución al prescribir Quetiapina con fármacos de los cuales se sabe que pueden prolongar el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Cataratas:

Se observó el desarrollo de cataratas en asociación con el tratamiento con quetiapina en estudios crónicos realizados en perros. Si bien se han observado cambios del cristalino en pacientes con tratamiento a largo plazo con quetiapina, no se ha establecido una relación causal con el uso de la misma. No obstante no puede excluirse por ahora la posibilidad de alteraciones. Por ello el examen del cristalino por métodos adecuados para el diagnóstico de formación de cataratas, tales como el examen con lámpara de hendidura u otros métodos sensibles apropiados, es recomendado al iniciarse el tratamiento o al poco tiempo después y con intervalos de 6 meses durante el tratamiento crónico.

Crisis convulsivas:

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

Hipotiroidismo:

En los estudios clínicos de quetiapina de liberación prolongada, el 0,5% (4/806) de los pacientes tratados con quetiapina versus el 0% (0/262) de los tratados con placebo experimentó tiroxina libre disminuida y el 2,7% (21/786) de los tratados con quetiapina versus el 1,2% (3/256) de los tratados con placebo experimentó aumento de TSH; sin embargo, ningún paciente experimentó una combinación clínicamente significativa de tiroxina libre disminuida y aumento de TSH. Ningún paciente tuvo reacciones de hipotiroidismo. Los estudios clínicos con quetiapina de liberación prolongada demostraron una disminución relacionada con la dosis en la tiroxina total y libre (T4) de aproximadamente el 20% en el extremo más elevado del rango de dosis terapéutica y alcanzó el máximo en las primeras dos a cuatro semanas de tratamiento y se mantuvo sin adaptación o progresión durante tratamientos más prolongados. Por lo general, estos cambios no fueron de importancia clínica y la TSH no cambió en la mayoría de los pacientes, tampoco cambiaron los niveles de globulina transportadora de tiroxina. En casi todos los casos, la discontinuación del tratamiento con quetiapina de liberación prolongada se asoció con una reversión de los efectos en la T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento. Aproximadamente el 0,4% (12/2791) de los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada sí experimentaron aumentos de TSH en los estudios con monoterapia. Seis de

MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA



estos pacientes con aumentos de TSH necesitaron tratamiento tiroideo sustitutivo.

Aumento de colesterol y de triglicéridos:

En los estudios clínicos de esquizofrenia, los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada tuvieron aumentos en el colesterol medio y en los triglicéridos del 4% y 15% respectivamente, en comparación con las disminuciones en el colesterol medio y en los triglicéridos del 2% y 6% en los pacientes tratados con placebo. En los estudios clínicos de depresión bipolar, la proporción de pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada con una modificación clínicamente significativa en los niveles de colesterol y triglicéridos fue del 7% y 8% respectivamente, en comparación con el 3% y 8% para los pacientes tratados con placebo. En los estudios clínicos de manía bipolar, la proporción de pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada con una modificación clínicamente significativa en los niveles de colesterol y triglicéridos fue del 7% y 15% respectivamente, en comparación con el 4% y 6% para los pacientes tratados con placebo.

Aumento de peso:

Se observó un aumento de peso en los pacientes que participaron en ensayos clínicos realizados con quetiapina de liberación prolongada. Por este motivo los pacientes que se encuentren bajo tratamiento con quetiapina deben recibir un control regular de su peso.

Hiperprolactinemia:

Se observaron alteraciones no deseadas de los lípidos con el uso de quetiapina: Se recomienda el monitoreo clínico, incluyendo evaluaciones de los lípidos al inicio y periódicamente como parte del seguimiento en pacientes tratados con quetiapina.

Durante los estudios clínicos con quetiapina de liberación prolongada ocurrió un aumento en los niveles de prolactina en el 6,1% (46/750) de los pacientes tratados con quetiapina, en comparación con el 4% (10/428) de los tratados con placebo. Se observaron mayores niveles de prolactina con Quetiapina en estudios de toxicidad en ratas, y estuvieron asociados con un aumento en neoplasias de la glándula mamaria en ratas. Los experimentos *in vitro* en cultivos de tejido indicaron que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama humanos depende de la prolactina, un factor de potencial importancia si se contempla la prescripción de estos fármacos a pacientes con cáncer de mama detectado previamente.

Aumentos de transaminasas:

Se han reportado aumentos asintomáticos, transitorios y reversibles en las transaminasas séricas (principalmente transaminasa glutámico-pirúvica o TGP). La proporción de pacientes con aumento de transaminasas >3 veces el límite superior del rango de referencia normal, en un conjunto de estudios controlados con placebo, varió entre el 1% y 2% para quetiapina de liberación prolongada, en comparación con el 2% para el placebo. En los estudios clínicos de esquizofrenia, la proporción de pacientes con aumento de transaminasas >3 veces el límite superior del rango de referencia normal en un conjunto de estudios controlados con placebo de 3 a 6 semanas, fueron aproximadamente del 6% para quetiapina de liberación prolongada, en comparación con el 1% para el placebo. Estos aumentos de las enzimas hepáticas por lo general ocurrieron dentro de las 3 primeras semanas de la


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728


 MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA



farmacoterapia y pronto volvieron a los niveles previos al estudio sin que se discontinuara el tratamiento con quetiapina de liberación prolongada.

Potencial para el deterioro motor y cognitivo:

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

Debido a que Quetiapina posee potencial para afectar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, se debe indicar a los pacientes que tengan precaución al realizar actividades que requieran estado de alerta mental, tales como manejar un vehículo a motor (incluido los automóviles) u operar maquinaria peligrosa, hasta que tengan una certeza razonable de que el tratamiento con Quetiapina no los afecta de manera adversa.

Priapismo:

Se ha informado sobre un caso de priapismo en un paciente medicado con quetiapina previo a su introducción al mercado. Debido a que las drogas bloqueantes alfa adrenérgicas pueden producir priapismo es posible que por este efecto la quetiapina pueda producirlo.

Regulación de la temperatura corporal:

Si bien no está determinado que quetiapina puede impedir la capacidad de reducir la temperatura corporal. Se aconseja ser cauteloso cuando se receta quetiapina en pacientes que experimentan condiciones que pueden contribuir a un aumento de la temperatura corporal central, es decir, mediante ejercitación persistente, exposición a calor extremo, recepción de medicación concomitante con actividad anticolinérgica, o estando sometido a deshidratación.

Disfagia:

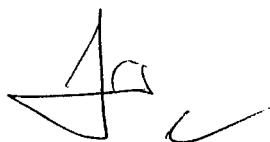
Se han asociado dismotilidad esofágica y aspiración con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes geriátricos, particularmente los que padecen demencia de tipo Alzheimer avanzada. Quetiapina XR y otros fármacos antipsicóticos deben utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Suicidio:

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a la esquizofrenia y al trastorno bipolar, por lo que la farmacoterapia deberá ser acompañada por un control minucioso de los pacientes de alto riesgo. Quetiapina XR se debe prescribir en la cantidad más pequeña de comprimidos que permita un buen manejo del paciente con el fin de reducir el riesgo de una sobredosis.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA





En tres estudios clínicos de 6 semanas realizados en pacientes con esquizofrenia (n=951) la incidencia de ideación suicida o intento de suicidio emergentes del tratamiento fue del 0,6% en pacientes tratados con quetiapina de liberación controlada y del 0,9% en pacientes tratados con placebo.

En un estudio clínico de 8 semanas realizado en pacientes con depresión bipolar (n=137 para quetiapina de liberación controlada y 140 para placebo) la incidencia de ideación suicida o intento de suicidio emergentes del tratamiento fue del 0,7% para quetiapina de liberación controlada y del 1,4% para placebo.

En un estudio clínico de 3 semanas realizado en pacientes con manía bipolar (n=311, 151 para quetiapina de liberación controlada y 160 para placebo) la incidencia de la ideación suicida o intento de suicidio emergentes del tratamiento fue del 1,3% para quetiapina de liberación controlada, en comparación con el 3,8% para placebo.

PRECAUCIONES:

Generales:

Los pacientes añosos con demencia relacionada con psicosis que son tratados con antipsicóticos atípicos presentan un aumento del riesgo de muerte entre 1,6 y 1,7% mayor comparado con el que se observa en los pacientes tratados con placebo.


Por lo tanto quetiapina de liberación prolongada no se encuentra indicada para el tratamiento de la demencia relacionada con psicosis.

Quetiapina de liberación prolongada debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para accidente cerebrovascular.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes:

- La experiencia clínica con quetiapina de liberación controlada en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada.
- Quetiapina de liberación controlada no ha sido evaluado o utilizado de manera considerable en pacientes con un antecedente reciente de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron excluidos de los estudios clínicos previos a la comercialización. Debido al riesgo de hipotensión ortostática con quetiapina de liberación controlada, se debe tener precaución con los pacientes cardíacos.
- En estudios clínicos quetiapina no se asoció con prolongación absoluta del intervalo QT. Sin embargo, en experiencias posteriores a la comercialización se reportaron casos de prolongación del QT en pacientes que tomaron sobredosis de quetiapina, en pacientes con enfermedades concomitantes y en pacientes que tomaban medicamentos que producen desequilibrios electrolíticos o aumentos del intervalo QT. Se debería tener precaución cuando se prescribe Quetiazic XR en pacientes con enfermedades cardiovasculares o familiares con historia de prolongación del QT. También se debe tener precaución cuando Quetiazic XR es prescrita junto con fármacos que causan desequilibrios electrolíticos o que aumentan el intervalo QT o con neurolépticos, especialmente en pacientes con aumento del riesgo de la prolongación del QT, por ejemplo: pacientes geriátricos, pacientes con síndrome congénito de prolongación del QT, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, hipocalcemia o hipomagnesemia.

Reacciones Agudas de Abstinencia:


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728


 MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA





Se han descrito síntomas agudos de abstinencia, tales como náuseas, vómitos, e insomnio, con poca frecuencia tras la discontinuación abrupta de fármacos antipsicóticos atípicos, incluido el Fumarato de Quetiapina. Se aconseja el retiro gradual.

Carcinogénesis:

En estudios realizados en ratas (dosis de 0,20, 75, 250 mg/kg/día) la incidencia de adenocarcinomas mamarios aumentó con todas las dosis en ratas hembras, a raíz de la hiperprolactinemia prolongada.

En ratas (250 mg/kg/día) y en ratones machos (250 y 750 mg/kg/día) se produjo un aumento de la incidencia de adenomas benignos de las células foliculares tiroideas, compatible con los mecanismos conocidos propios de los roedores y resultante de un aumento de la depuración hepática de tiroxina.

Mutagénesis:

Los estudios sobre toxicidad genética demuestran que no es un medicamento mutagénico ni clastogénico.

Trastornos de la fertilidad:



La quetiapina disminuye el apareamiento y la fertilidad en ratas macho Sprague Dawley en dosis orales de 50 y 150 mg/kg o de 0.6 y 1.8 veces la dosis humana máxima en base a mg/m^2 . Los efectos relacionados con la droga incluyen un incremento en los intervalos para aparearse y en el número de apareamientos necesarios para un embarazo exitoso. Aún se observaron dichos efectos con dosis de 150 mg/kg aún luego de un período de dos semanas sin tratamiento. La dosis sin efecto para de un apareamiento y fertilidad sin consecuencias en ratas macho fue de 25 mg/kg, o 0.3 veces la dosis máxima humana en una base mg/m^2 . La Quetiapina afecto en forma negativa el apareamiento y la fertilidad en ratas hembra Sprague. Dawley a una dosis oral de 50 mg/kg, o a 0.6 veces la dosis máxima humana sobre una base mg/m^2 . Los efectos relacionados con las drogas incluyeron disminuciones en el apareamiento y en los resultados de apareamiento que provocaban el embarazo, y en el incremento de los intervalos para aparearse. Se observó un incremento en los ciclos de estro irregulares a dosis de 10 y 50 mg/kg o a 0.1 y 0.6 veces la dosis humana máxima según mg/m^2 . La dosis sin efecto en ratas hembra fue de 1 mg/kg o 0.01 veces la dosis humana máxima en base a mg/m^2 .

Embarazo:

Categoría de C de la FDA: El potencial teratogénico de la quetiapina ha sido estudiado en ratas Wistar y en Conejos Dutch Belted durante el período de organogénesis. No se detectó evidencia teratogénica en ratas a dosis de 25 a 200 mg/kg o a 0.3 a 2.4 veces la dosis humana máxima en una base mg/m^2 o en conejos en 25 a 100 mg/kg o a 0.6 a 2.4 veces la dosis humana máxima en la proporción mg/m^2 . Sin embargo, no se presentaron evidencias de toxicidad embrionaria/fetal. Se detectaron demoras en la osificación ósea en los fetos de las ratas a dosis de 50 y 200 mg/kg (0.6 y 2.4 veces la dosis humana máxima en la proporción mg/m^2) y en conejos a 50 y 100 mg/kg (1.2 y 2.4 veces la dosis humana máxima en la proporción mg/m^2 para ambas especies). La evidencia de toxicidad materna (por ejemplo una disminución en el peso corporal y/o el deceso) fue observado a altas dosis en un estudio en ratas y en todas las dosis en los estudios en conejos. En un estudio reproductivo peripostnatal en ratas, no se observaron efectos relacionados con las drogas a


MONTE VERDE S.A.
SOFÍA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Via. del Carmen Mastandrea
APODERADA



dosis de 1,10 y 20 mg/kg o 0.01, 0.12 y 0.24 veces la dosis máxima humana en la proporción mg/m². Sin embargo, en un estudio preliminar pre y post natal, se encontraron incrementos en las muertes fetales o de recién nacidos y disminuciones en el peso medio de las crías a 150 mg/kg, o 2.3 veces la dosis máxima humana en la proporción mg/m².

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, y las mujeres embarazadas deben ser administradas quetiapina únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

Las pacientes deben avisar a su médico si se encuentran embarazadas o intentan embarazarse durante el tratamiento.

Trabajo de Parto y Parto:

Se desconoce cual es el efecto de Quetiapina sobre el trabajo de parto y el parto en humanos.

Lactancia:

Quetiapina fue excretado en la leche de los animales tratados durante la lactancia. No se sabe si Quetiapina se excreta en la leche humana. Se recomienda que las mujeres que se encuentren siendo tratadas con Quetiapina no den de mamar.

Uso pediátrico:

La seguridad y efectividad de Quetiapina en pacientes pediátricos no ha sido aún establecido. Por este motivo, no se recomienda el uso de Quetiazic XR en pacientes pediátricos.

En general, las reacciones adversas observadas en niños y adolescentes durante los ensayos clínicos con Quetiapina fueron similares a las de la población adulta con pocas excepciones. Ocurrieron aumentos de la presión arterial diastólica y sistólica en niños y adolescentes y no se produjeron en adultos. La hipotensión ortostática se produjo con mayor frecuencia en los adultos (4-7%) en comparación con niños y adolescentes (<1%).

Uso en geriatría:

En general, no existe indicación alguna de cualquier tipo de tolerancia diferente a Quetiapina en las personas de edad comparadas con los adultos jóvenes. Sin embargo, la presencia de factores que puedan disminuir el clearance farmacocinético, o que puedan incrementar la respuesta farmacodinámica de Quetiapina, o que provoquen tolerancias pobres y ortostasis, podrá ser objeto de consideración de una disminución de la dosis inicial, una titulación más lenta y un monitoreo cuidadoso durante el período inicial de tratamiento en las personas mayores.


El clearance plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30% a 50% en los pacientes geriátricos en comparación con los pacientes más jóvenes.

Uso en insuficiencia renal:

La experiencia clínica con quetiapina de liberación prolongada en pacientes con deterioro de la función renal es limitada.

Uso en insuficiencia hepática:

Como la quetiapina es extensamente metabolizada por el hígado, se espera que alcance niveles plasmáticos más altos en pacientes con deterioro de la función hepática y puede ser necesario un ajuste de dosis.


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA





Efectos sobre la capacidad de conducir un vehículo y operar maquinarias:

Dado que quetiapina de liberación prolongada puede ocasionar somnolencia, se deberá aconsejar precaución a los pacientes que operen maquinaria peligrosa, incluidos los automotores.

Interacciones medicamentosas:

- El uso concomitante de Quetiapina con inductores de enzimas hepáticas, tales como carbamazepina, puede reducir considerablemente la exposición sistémica a Quetiapina.
- Según la respuesta clínica, puede ser necesario considerar la posibilidad de aumentar la dosis de Quetiapina cuando se la administra concomitantemente con un inductor de enzimas hepáticas.
- Durante la administración concomitante de fármacos inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como los antimicóticos azólicos y los antibióticos macrólidos), las concentraciones plasmáticas de Quetiapina pueden ser significativamente mayores a las observadas en los pacientes de estudios clínicos. En consecuencia, se deberán administrar dosis inferiores de Quetiapina. Se deberá considerar especialmente a los pacientes ancianos o debilitados. La relación beneficio-riesgo requiere consideración individual para cada paciente.
- Los riesgos de utilizar quetiapina de liberación prolongada en combinación con otros fármacos no se han evaluado de manera exhaustiva en estudios sistemáticos. Dados los efectos primarios sobre el SNC de quetiapina de liberación prolongada, se debe tener precaución al tomarlo con otros fármacos de acción central. Quetiapina potenció los efectos cognitivos y motores del alcohol en un estudio clínico llevado a cabo en sujetos con trastornos psicóticos seleccionados; deberá limitarse la ingestión de bebidas alcohólicas mientras se tome Quetiapina.
- Debido a su capacidad potencial para inducir hipotensión, quetiapina de liberación prolongada puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.
- Quetiapina de liberación prolongada puede antagonizar los efectos de la levodopa y de los agonistas dopaminérgicos.
- Se debe tener precaución cuando se prescribe quetiapina en forma concomitando con fármacos que producen desequilibrio electrolítico o aumento del intervalo QT.
- Hubo reportes de resultados falsos positivos en enzimoimmunoensayos urinarios para detección de metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que habían tomado quetiapina. Si se recibieran resultados positivos en caso de su búsqueda, se recomienda confirmar por la técnica cromatográfica adecuada.

Efectos de otros fármacos sobre quetiapina:

- *Fenitoína*: La coadministración de Quetiapina (250 mg tres veces/día) y fenitoína (100 mg tres veces/día) aumentó 5 veces el clearance medio de Quetiapina. Puede requerirse aumento de la dosis de quetiapina de liberación prolongada para mantener el control de los síntomas de la esquizofrenia en pacientes que reciben Quetiapina y fenitoína, u otros inductores de enzimas hepáticas (por ejemplo, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, glucocorticoides). Se debe tener precaución si se retira la fenitoína y se reemplaza por fármaco un no-inductor (por ejemplo, valproato).
- *Valproato*: La coadministración de Quetiapina (150 mg dos veces al día) y valproato (500 mg dos veces al día) aumentó la concentración plasmática

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABIJAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

máxima media de la Quetiapina en estado de equilibrio en un 17% sin afectar el grado de absorción o clearance medio.

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

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

- *Inhibidores del citocromo P4503A*: La coadministración de ketoconazol (200 mg una vez por día durante 4 días), un inhibidor potente del citocromo P450 3A, redujo el clearance oral de la Quetiapina en un 84%, produciendo un aumento del 335% en la concentración plasmática máxima de Quetiapina. Se indica precaución (reducción de la dosis) cuando se administra Quetiapina con ketoconazol y otros inhibidores del citocromo P450 3A (por ejemplo, itraconazol, fluconazol, eritromicina, inhibidores de la proteasa).

- *Fluoxetina, imipramina, haloperidol y risperidona*: La coadministración de fluoxetina (60 mg una vez por día), imipramina (75 mg dos veces al día), haloperidol (7,5 mg dos veces al día), o risperidona (3 mg dos veces al día) con Quetiapina (300 mg dos veces al día) no alteró la farmacocinética estable de Quetiapina.

Efecto de quetiapina sobre otros fármacos:

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

- *Valproato*: La concentración máxima media y el grado de absorción del ácido valproico total y libre en estado de equilibrio disminuyeron en un 10 a 12% cuando se administró valproato (500 mg dos veces al día) con Quetiapina (150 mg dos veces al día). El clearance medio del valproato (500 mg dos veces al día) aumentó un 11% en presencia de la Quetiapina (150 mg dos veces al día). Los cambios no fueron significativos.

- *Litio*: La administración concomitante de Quetiapina (250 mg tres veces al día) con litio no tuvo efecto sobre ninguno de los parámetros farmacocinéticos del estado de equilibrio del litio.

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

Abuso y Drogadependencia:

Quetiapina no es una sustancia controlada.

Quetiapina no ha sido estudiada sistemáticamente en animales o humanos sobre su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Si bien los estudios clínicos no han demostrado comportamiento de búsqueda de droga, estos estudios no son sistemáticos y no es posible sobre una limitada experiencia evaluar las acciones de drogas activas sobre el SNC. En consecuencia cada paciente debe ser evaluado cuidadosamente sobre una historia de abuso de drogas y cada paciente debe ser observado ante signos de abuso o empleo erróneo de Quetiapina XR, aumento de dosis, desarrollo de tolerancia o búsqueda de drogas.

REACCIONES ADVERSAS

MONTEVERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTEVERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA

La información que se encuentra a continuación deriva de estudios realizados con 3400 pacientes expuestos a quetiapina de liberación prolongada vs. placebo para el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor.

Las reacciones adversas fueron clasificadas según el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA). Las frecuencias establecidas de reacciones adversas representan la proporción de individuos que experimentaron, al menos una vez, un evento adverso emergente del tratamiento del tipo enumerado. Se consideró que un evento era emergente del tratamiento si ocurría por primera vez o empeoraba mientras recibía tratamiento luego de la evaluación basal.

Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento en estudios a corto plazo con control de placebo.

No hubo diferencia en la incidencia y tipo de reacciones adversas asociadas con la discontinuación (6.4 % para quetiapina de liberación prolongada versus 7.5 % para placebo) en un conjunto de estudios controlados de esquizofrenia. En un estudio clínico único realizado en pacientes con depresión bipolar, el 13% de los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada discontinuó su empleo debido a reacciones adversas en comparación con el 4% de los pacientes tratados con placebo. En un estudio clínico en pacientes con manía bipolar, el 4,6% de los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas en comparación con el 8.1% de los pacientes tratados con placebo. En estudios clínicos de terapia coadyuvante en pacientes con trastorno depresivo mayor, 12,1% (76/627) de los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas en comparación con el 1,9% (6/309) con placebo. La somnolencia (incluye somnolencia y sedación) fue la única reacción adversa que condujo a la discontinuación que ocurrió con una incidencia $\geq 2\%$ en los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada.

Reacciones adversas que ocurrieron en una incidencia del 1% o más entre los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada en estudios a corto plazo controlados con placebo.

La Tabla 1 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de las reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron durante el tratamiento agudo de la esquizofrenia (hasta 6 semanas) en 1% o más de los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada (dosis que varían de 300 a 800 mg/día) cuando la incidencia en pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo.

Tabla 1. Incidencia de reacciones adversas emergentes del tratamiento en estudios clínicos de 6 semanas para el tratamiento de la esquizofrenia.¹

Sistema orgánico / Término preferido	Quetiapina de liberación prolongada	Placebo (n=319)
---	---	--------------------

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA



	(n=951)	
Trastornos cardiacos		
Taquicardia	3%	1%
Trastornos oculares		
Visión borrosa	2%	1%
Trastornos gastrointestinales		
Boca Seca	12%	1%
Constipación	6%	5%
Dispepsia	5%	2%
Dolor de dientes	2%	0%
Trastornos generales y del sitio de administración		
Fatiga	3%	2%
Irritabilidad	1%	0%
Pirexia	1%	0%
Investigaciones		
Aumento de la frecuencia cardiaca	4%	1%
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Aumento del apetito	2%	0%
Trastornos musculares y del tejido conectivo		
Espasmos musculares	2%	1%
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia ²	25%	10%
Mareos	10%	4%
Temblores	2%	1%
Acatisia	2%	1%
Síntomas extrapiramidales ³	8%	5%
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	2%	1%
Esquizofrenia	2%	1%
Inquietud	2%	1%
Trastornos vasculares		
Hipotensión	3%	1%
Hipotensión ortostática	7%	5%

¹ Las reacciones para las cuales la incidencia de quetiapina de liberación prolongada fue igual o menor al 1% que el placebo no se enumeran en la tabla, pero fueron las siguientes: cefalea, insomnio, y náuseas, vómitos, diarrea, malestar estomacal, aumento de peso, disminución de la presión arterial diastólica, disminución de la presión arterial sistólica, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, trastornos extrapiramidales, agitación, trastornos psicóticos, trastornos del sueño, congestión nasal, hipertensión.

² La somnolencia combina los términos de eventos adversos de somnolencia y sedación.

³ Los síntomas extrapiramidales que se informaron para quetiapina de liberación prolongada o placebo incluyen los términos: acatisia, rigidez en rueda dentada, babeo, distonía, disquinesia, trastorno extrapiramidal, hipertonia, trastorno del movimiento, rigidez muscular, crisis oculogiras, parkinsonismo, marcha parkinsoniana, hiperactividad psicomotora, disquinesia tardía, inquietud, temblor.

En este estudio, las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas con el uso de quetiapina de liberación prolongada (incidencia de 5% o mayor) y observadas con quetiapina de liberación prolongada a una tasa al menos el doble de la del placebo, fueron somnolencia (50%), boca seca (34%), mareos (10%), constipación (10%), aumento de peso (7%), disartria (5%) y congestión nasal (5%).

MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

La Tabla 2 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de las reacciones adversas que ocurrieron durante el tratamiento agudo de la depresión bipolar (hasta 8 semanas) en 1% o más de los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada 300 mg/día en la cual la incidencia en los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo.

Tabla 2. Reacciones adversas emergentes del tratamiento en un estudio clínico con control de placebo de 8 semanas para el tratamiento de la depresión bipolar.¹

Sistema corporal/ término Preferido	Quetiapina de liberación prolongada (n=137)	Placebo (n=140)
Trastornos del oído y el laberinto		
Otalgia	2%	1%
Trastornos gastrointestinales		
Boca seca	37%	7%
Constipación	8%	6%
Dispepsia	7%	1%
Dolor de dientes	3%	0%
Distensión abdominal	1%	0%
Trastornos generales y del sitio de administración		
Irritabilidad	4%	3%
Fatiga	6%	2%
Trastornos del sistema inmune		
Alergia estacional	2%	1%
Infecciones e infestaciones		
Gastroenteritis viral	4%	1%
Infección del tracto urinario	2%	0%
Sinusitis	2%	1%
Investigaciones		
Aumento de la frecuencia cardiaca	2%	0%
Aumento de Peso	7%	1%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	2%	1%
Aumento de Apetito	12%	6%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	4%	1%
Dolor de espalda	3%	1%
Espasmo muscular	3%	1%
Mialgia	2%	1%
Dolor de cuello	2%	0%
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia ²	52%	13%
Síntomas extrapiramidales ³	4%	1%
Mareos	13%	11%
Parestesia	3%	2%
Trastorno de atención	2%	1%
Disartria	2%	0%
Acatisia	2%	0%

Hipersomnia	2%	0%
Deterioro mental	2%	0%
Migraña	2%	1%
Síndrome de piernas inquietas	2%	1%
Cefalea inusual	2%	1%
Trastornos psiquiátricos		
Sueños anormales	3%	0%
Ansiedad	2%	1%
Estado confusional	2%	0%
Desorientación	2%	0%
Disminución de la libido	2%	1%
Trastornos renales y urinarios		
Polaquiuria	2%	1%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Congestión nasal	2%	1%
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	2%	1%
Trastornos vasculares		
Hipotensión ortostática	2%	1%

¹ Las reacciones para las cuales la incidencia de quetiapina de liberación prolongada fue del 1% o menor que el placebo no se enumeran en la tabla, pero incluyeron las siguientes: dolor de cabeza, insomnio, náuseas, diarrea, vómitos, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, influenza, dolor en las extremidades, tos y congestión nasal.

² La somnolencia combina los términos de eventos adversos de somnolencia y sedación.

³ Los síntomas extrapiramidales que se informaron para ambos grupos incluyen: acatisia, distonía, trastorno extrapiramidal, hipertonia y temblor.

En este estudio, las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas con el uso de quetiapina de liberación prolongada (incidencia de 5% o mayor) y observadas con quetiapina de liberación prolongada a una tasa al menos el doble de la del placebo, fueron somnolencia (150 mg: 37%, 300 mg: 43%), boca seca (150 mg: 27%, 300 mg: 40%), fatiga (150 mg: 14%, 300 mg: 11%), y constipación (150 mg solamente: 11%).

La Tabla 3 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de las reacciones adversas que ocurrieron durante el tratamiento agudo de la manía bipolar (hasta 3 semanas) en 1% o más de los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada (rango de dosis de 400 a 800 mg/día) en la cual la incidencia en los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo.

Tabla 3: Reacciones adversas emergentes del tratamiento en estudios clínicos controlados con placebo de 3 semanas para el tratamiento de la manía bipolar.¹

Sistema corporal/ término preferido	Quetiapina de liberación prolongada (n=151)	Placebo (n=160)
Trastornos cardiacos		
Taquicardia	2%	1%
Trastornos oculares		
Visión borrosa	2%	1%

MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

Trastornos gastrointestinales		
Boca seca	34%	7%
Constipación	10%	3%
Dispepsia	7%	4%
Dolor de dientes	3%	1%
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		
Fatiga	7%	4%
Lentitud	2%	1%
Dolor	1%	0%
Investigaciones		
Aumento de Peso	7%	1%
Aumento de la frecuencia cardiaca	3%	0%
Lesión, intoxicación y complicaciones en los procedimientos		
Contusión	1%	0%
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Aumento del apetito	4%	2%
Trastornos del sistema nervioso		
Síntomas extrapiramidales ³	7%	4%
Somnolencia ²	50%	12%
Mareos	10%	4%
Disartria	5%	0%
Letargo	2%	1%
Mareo postural	1%	0%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	3%	2%
Artralgias	1%	0%
Trastornos psiquiátricos		
Sueños anormales	3%	0%
Trastorno bipolar I	1%	0%
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Congestión Nasal	5%	1%
Garganta seca	1%	0%
Trastornos vasculares		
Hipotensión ortostática	3%	0%

¹ Las reacciones para las cuales la incidencia de quetiapina de liberación prolongada fue igual o menor que el placebo no se enumeran en la tabla, pero incluyeron las siguientes: dolor de cabeza.

² La somnolencia combina los términos de eventos adversos de somnolencia y sedación.

³ Los síntomas extrapiramidales que se informaron para ambos grupos incluyen: acatisia, rigidez en rueda dentada, distonía, trastorno extrapiramidal, inquietud y temblor.

En este estudio, las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas con el uso de quetiapina de liberación prolongada (incidencia de 5% o mayor) y observadas con quetiapina de liberación prolongada a una tasa al menos el doble de la del placebo, fueron somnolencia (52%), boca seca (37%), aumento del apetito (12%), aumento de peso (7%), disartria (5%) dispepsia (7%) y fatiga (6%).

MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728

MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA

La Tabla 4 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de las reacciones adversas que ocurrieron durante el tratamiento a corto plazo del TDM (hasta 6 semanas) en 1% o más de los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada (a dosis de 150 mg o sea 300 mg/día) en la cual la incidencia en los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo.

Tabla 4: Reacciones adversas emergentes del tratamiento en estudios clínicos controlados con placebo de terapia coadyuvante para el tratamiento del TDM por dosis fija.¹

Sistema corporal/ término Preferido	Quetiapina de liberación prolongada 150 mg (n=315)	Quetiapina de liberación prolongada 300 mg (n=312)	Placebo (n=309)
Trastornos del oído y el laberinto			
Vértigo	2%	2%	1%
Trastornos oculares			
Visión borrosa	2%	1%	1%
Trastornos gastrointestinales			
Boca seca	27%	40%	8%
Constipación	6%	11%	4%
Nauseas	7%	8%	7%
Dispepsia	2%	3%	2%
Distensión abdominal	0%	1%	0%
Vómitos	3%	1%	1%
Trastornos generales y del sitio de administración			
Irritabilidad	4%	2%	3%
Fatiga	14%	11%	4%
Escalofríos	1%	1%	0%
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior	3%	2%	2%
Influenza	2%	1%	0%
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento			
Caída	2%	0%	1%
Investigaciones			
Aumento de Peso	3%	5%	0%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Aumento de Apetito	3%	5%	3%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Dolor de espalda	3%	3%	1%
Espasmo muscular	2%	1%	1%
Trastornos del sistema nervioso			
Somnolencia ²	37%	43%	9%
Síntomas extrapiramidales ³	4%	6%	4%
Mareos	11%	12%	7%
Disartria	1%	1%	0%
Disgeusia	1%	1%	0%
Acatisia	2%	2%	1%
Hipersomnia	1%	2%	0%



Letargo	2%	1%	1%
Trastornos psiquiátricos			
Sueños anormales	2%	2%	1%
Ansiedad	1%	2%	1%
Inquietud	1%	2%	1%
Depresión	2%	1%	1%
Disminución de la libido	0%	1%	0%

¹ Las reacciones para las cuales la incidencia de quetiapina de liberación prolongada fue igual o menor que el placebo no se enumeran en la tabla, pero incluyeron las siguientes: dolor de cabeza, insomnio, náuseas, alteraciones de la atención, disartria, parestesia, temblor, diarrea, dolor abdominal superior, pesadillas, nasofaringitis, sinusitis, disminución del apetito, mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, hiperhidrosis, sudoración nocturna y congestión nasal.

² La somnolencia combina los términos de eventos adversos de somnolencia y sedación.

³ Los síntomas extrapiramidales que se informaron para ambos grupos incluyen: acatisia, rigidez en rueda dentada, sialorrea, disquinesia, trastorno extrapiramidal, hipertonia, hipoquinesia, hiperactividad psicomotora, agitación y temblor.

Reacciones adversas que ocurrieron en una incidencia del 5% o más entre los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada en estudios a largo plazo, controlados con placebo.

En un estudio a largo plazo controlado con placebo, los pacientes adultos con esquizofrenia que permanecieron clínicamente estables con quetiapina de liberación prolongada durante al menos 4 meses se aleatorizaron para recibir placebo (n=103) o continuar con el tratamiento de quetiapina de liberación prolongada que estaban recibiendo (n=94) durante un periodo de hasta 12 meses de observación por posibles recidivas, las reacciones adversas informadas generalmente concordaron con las informadas en los estudios a corto plazo con placebo. El insomnio (8.5%) y el dolor de cabeza (7.4%) fueron los únicos eventos adversos informados por al menos el 5% de los pacientes.

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

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

Reacciones adversas que han estado asociadas con el uso de quetiapina de liberación prolongada y no están enumeradas en ningún otro lado más que en el prospecto:

Pesadillas, edema periférico, rinitis, eosinofilia, reacciones de hipersensibilidad, aumento de los niveles de γ -GT y elevaciones de la CFK no relacionadas al SNM.

Síntomas Extrapiramidales (SEP)

Efecto de clase: Los síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, pueden ocurrir en individuos susceptibles durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, que a veces avanza hacia la tensión de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Aunque estos síntomas pueden ocurrir con dosis bajas, ocurren más frecuentemente y con mayor severidad con las dosis mayores de los fármacos


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. AÑUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
CODERADA

antipsicóticos de primera generación de alta potencia. En los hombres y grupos etarios más jóvenes se observa un aumento del riesgo de distonía aguda.

Signos vitales y estudios de laboratorio.

- Cambios en los signos vitales:

Quetiapina se asocia con hipotensión ortostática. También se han comunicado aumentos de la presión arterial con quetiapina en niños y adolescentes.

- Cambios de laboratorio:

En estudios clínicos con quetiapina controlados con placebo, se observaron disminuciones en el recuento de neutrófilos. Los pacientes con recuento bajo de glóbulos blancos preexistentes o antecedentes de leucopenia/neutropenia inducidas por el fármaco deben hacerse supervisiones del recuento de sangre completo con frecuencia durante los primeros meses de tratamiento y deben discontinuar Quetiapina XR ante el primer signo de un descenso en el recuento en glóbulos blancos en ausencia de otros factores causantes.

- Cambios en el ECG:

El 2,5% de los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada, y el 2,3% de los pacientes tratados con placebo tuvieron taquicardia (>120 latidos por minuto) en algún momento durante los estudios clínicos. Quetiapina de liberación prolongada estuvo asociado con un aumento medio en la frecuencia cardíaca, que se evaluó por ECG, de 6,3 latidos por minuto en comparación con una disminución media de 0,5 latido por minuto para el placebo. Esto es consistente con las frecuencias de quetiapina. La incidencia de las reacciones adversas de taquicardia fue del 1,9% para quetiapina de liberación prolongada en comparación con el 0,5 % para el placebo. El uso de quetiapina de liberación prolongada se asoció con un aumento medio en la frecuencia cardíaca, que se evaluó por ECG, de 7 latidos por minuto en comparación con un aumento medio de 1 latido por minuto entre los pacientes tratados con placebo. La ligera tendencia a la taquicardia puede estar relacionada con el potencial que Quetiapina para inducir cambios ortostáticos.

Experiencia postcomercialización

Las reacciones adversas reportadas desde la introducción en el mercado, que estuvieron en relación temporal con el tratamiento con quetiapina de liberación prolongada incluyen: reacción anafiláctica y galactorrea.


Otras reacciones adversas informadas desde la introducción en el mercado, que estuvieron en relación temporal con el tratamiento con quetiapina de liberación prolongada, pero no estuvieron necesariamente relacionadas de manera causal, incluyen las siguientes: agranulocitosis, miocardiopatía, hiponatremia, miocarditis, rbdomiólisis, síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH), síndrome de Stevens-Johnson y descenso en el recuento plaquetario.

En estudios clínicos postcomercialización, se informaron elevaciones en el colesterol total (predominantemente colesterol LDL).

SOBREDOSIFICACIÓN

Experiencia en seres humanos

En estudios clínicos, se ha informado sobrevida con sobredosis agudas de hasta 30 gramos de Quetiapina. La mayoría de los pacientes que tuvieron una sobredosis no experimentaron eventos adversos o se recuperaron completamente de los eventos informados. Se ha informado muerte en un


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728


 MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmen Mastandrea
 APODERADA



estudio clínico luego de una sobredosis de 13,6 gramos de Quetiapina sola. En general, los signos y síntomas informados fueron aquellos que resultaron de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, por ejemplo, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión. Los pacientes con enfermedad cardiovascular severa pre-existente pueden tener un mayor riesgo de efectos por sobredosis. Un caso, que consistió en una sobredosis calculada de 9600 mg, se asoció con hipocaliemia y bloqueo cardíaco de primer grado. En la experiencia postcomercialización, ha habido informes muy pocos frecuentes de sobredosis de quetiapina de liberación prolongada solo que causen muerte, coma, o prolongación de QTc.

Tratamiento de la sobredosis

En caso de una sobredosis aguda, establecer y mantener una vía respiratoria y asegurar una adecuada oxigenación y ventilación. Se debe considerar el lavado gástrico (después de la intubación, si el paciente esta inconsciente) y la administración de carbón activado junto con un laxante. La posibilidad de obnubilación, convulsión o reacción distónica de la cabeza o cuello luego de la sobredosis puede crear un riesgo de aspiración con emesis inducida. El monitoreo cardiovascular debe comenzar inmediatamente y debe incluirse el monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias. Si se administran como tratamiento antiarrítmico, disopiramida, procainamida y quinidina implican un peligro teórico de efectos aditivos que prolongan el QT cuando se administran a pacientes con sobredosis aguda de quetiapina de liberación prolongada. De manera similar es razonable esperar que las propiedades bloqueantes α -adrenérgicas del bretillo podrían ser aditivas para las de Quetiapina, causando una hipotensión problemática.

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

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELEFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACION:


 MONTE VERDE S.A.
 SOFÍA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728


 MONTE VERDE S.A.
 Ma. del Carmén Mastandrea
 APODERADA



Conservar a temperatura menor a 30° C.

PRESENTACION:

QUETIAZIC XR 50 mg: Envases conteniendo 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos de acción prolongada.

QUETIAZIC XR 200 mg: Envases conteniendo 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos de acción prolongada.

QUETIAZIC XR 300 mg: Envases conteniendo 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos de acción prolongada.

QUETIAZIC XR 400 mg: Envases conteniendo 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos de acción prolongada.

Fecha de última revisión: / /

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 49836

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Provincia de San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.


MONTE VERDE S.A.
Ma. del Carmen Mastandrea
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

