



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-27947148-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-27947148-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BIATRIX 25 – 50 – 100 – 200 – 300 y BIATRIX XR 50 – 200 – 300 – 400 / QUETIAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS RANURADOS, QUETIAPINA (COMO FUMARATO) 25 mg – 50 mg – 100 mg – 200 mg – 300 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA, QUETIAPINA (COMO FUMARATO) 50 mg – 200 mg – 300 mg – 400 mg; aprobado por Certificado N° 53.276.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma BALIARDA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BIATRIX 25 – 50 – 100 – 200 – 300 y BIATRIX XR 50 – 200 – 300 – 400 / QUETIAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS RANURADOS, QUETIAPINA (COMO FUMARATO) 25 mg – 50 mg – 100 mg – 200 mg – 300 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA, QUETIAPINA (COMO FUMARATO) 50 mg – 200 mg – 300 mg – 400 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: Comprimidos recubiertos ranurados: IF-2023-72969396-APN-DERM#ANMAT – Comprimidos recubiertos de liberación prolongada: IF-2023-72969897-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: Comprimidos recubiertos: IF-2023-72970329-APN-DERM#ANMAT – Comprimidos recubiertos de liberación prolongada: IF-2023-72970796-APN-DERM#ANMAT.

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

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-27947148-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv



Proyecto de Información para el paciente

BIATRIX XR 50

BIATRIX XR 200

BIATRIX XR 300

BIATRIX XR 400

QUETIAPINA 50 / 200 / 300/ 400 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

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

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

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

Si considera que alguna de las reacciones adversas que sufre es grave o si tiene cualquier reacción adversa no mencionada en este prospecto, INFÓRMELA INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

¿Que contiene BIATRIX XR?

BIATRIX XR contiene *quetiapina*, una droga perteneciente al grupo de medicamentos llamados antipsicóticos.

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

BIATRIX XR está indicado en:

Esquizofrenia:

Tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV), en adultos y adolescentes de 13 a 17 años.

Trastorno bipolar:

-Tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar I (DSM IV), como monoterapia o terapia adyuvante con divalproato de sodio o litio, en adultos.

-Tratamiento agudo de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I (DSM IV), como monoterapia, en niños y adolescentes de 10 a 17 años.

-Tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados al trastorno bipolar I y II (DSM IV), como monoterapia, en adultos.

-Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I, como terapia adyuvante con divalproato de sodio o litio, en adultos.

Tratamiento adyuvante con antidepresivos en adultos con trastorno depresivo mayor (DSM IV).

¿En qué casos no debo tomar BIATRIX XR?

No debe tomar BIATRIX XR si usted:

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

-Ha desarrollado una reacción alérgica severa generalizada, de comienzo brusco.

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

Sí, usted debe informarle si:

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



- Ha tenido un empeoramiento de una depresión preexistente, ha pensado hacerse daño, ha sufrido un cambio inusual en su humor o en su comportamiento.
- Presenta síntomas como ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud o sensación de necesitar moverse). Asegúrese que sus familiares o la persona encargada de cuidarlo conozcan estos síntomas, de modo que puedan llamar al médico si usted no puede buscar ayuda por sí mismo.
- Tiene o ha tenido niveles altos de glucosa en sangre.
- Padece diabetes mellitus o presenta factores de riesgo de diabetes (como obesidad, antecedentes familiares).
- Tiene o ha tenido niveles altos de colesterol total o triglicéridos en sangre.
- Ha notado que su peso corporal ha aumentado.
- Tiene predisposición a una hipotensión (a causa de deshidratación o de tratamiento con antihipertensivos).
- Padece o tiene antecedentes de alguna enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio) o enfermedad cerebrovascular.
- Tiene o ha tenido caídas como consecuencia de somnolencia, descenso de la presión arterial cuando se sienta luego de haber estado acostado (hipotensión postural), inestabilidad motora y sensorial.
- Tiene o ha tenido aumento de la presión sanguínea.
- Padece cardiomiopatía (trastorno del músculo cardíaco) o miocarditis (inflamación del músculo cardíaco).
- Presenta erupciones en la piel con manchas rojas irregulares (eritema multiforme); reacción alérgica repentina y grave con síntomas como fiebre y ampollas en la piel y descamación de la piel (necrólisis epidérmica tóxica); erupción generalizada, temperatura corporal elevada, enzimas hepáticas elevadas, anomalías sanguíneas (eosinofilia), ganglios linfáticos agrandados y otros órganos implicados (erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos – DRESS-).
- Tiene o ha tenido bajo recuento de glóbulos blancos en sangre.
- Presenta cataratas o alteraciones en el cristalino.
- Padece prolongación congénita del intervalo QT.
- Presenta antecedentes de arritmias cardíacas (bradicardia).
- Tiene o ha tenido niveles bajos de potasio o magnesio en sangre.
- Se encuentra bajo tratamiento con fármacos antiarrítmicos (como quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol); antipsicóticos (como ziprasidona, clorpromazina, tioridazina); antibióticos (como gatifloxacina, moxifloxacina); pentamidina; acetato de levometadil; metadona.
- Padece o ha padecido convulsiones o crisis epilépticas.
- Tiene o ha tenido problemas de tiroides.
- Tiene o ha tenido niveles altos de prolactina en sangre.
- Presenta disfagia (dificultad para tragar).
- Tiene o ha tenido retención urinaria, agrandamiento de la próstata, estreñimiento (dificultad para defecar) o presión elevada intraocular.

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

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siliardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



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

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle si está amamantando.

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

Sí, debe informarle todos los medicamentos que está tomando, incluyendo aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante ya que quetiapina puede afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o éstos pueden afectar la acción del producto. En especial, infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos como: ketoconazol, itraconazol, indinavir, ritonavir, nefazodona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan, divalproato de sodio; medicamentos que disminuyen la presión arterial (como amlodipina, captopril, enalapril, losartán, valsartán); levodopa y agonistas dopaminérgicos (como pramipexol, bromocriptina, cabergolina), tioridazina, cimetidina, lorazepam; fármacos anticolinérgicos (como atropina, clorpromazina, ipratropio).

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

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

Su médico decidirá su dosis inicial. La dosis de mantenimiento (dosis diaria) dependerá de su enfermedad y de sus necesidades, y podrá variar:

-en adultos con esquizofrenia: entre 400 - 800 mg/día.

-en adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia: entre 400 - 800 mg/día.

-en adultos con manía bipolar: entre 400 - 800 mg/día.

-en niños y adolescentes de 10 a 17 años con manía bipolar: 400 – 600 mg/día.

-en adultos con depresión bipolar: 300 mg/día.

-en adultos con trastorno depresivo mayor (tratamiento adyuvante con antidepresivos): 150 – 300 mg/día.

¿Cómo debo tomar BIATRIX XR?

Los comprimidos deben ingerirse enteros, sin partir ni masticar. El producto puede administrarse con una comida liviana (de aproximadamente 300 calorías) o fuera de las comidas, una vez al día, preferentemente por la noche.

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

No, no es necesario un ajuste de la dosis.

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

Sí, posiblemente su médico le indique una dosis inicial menor.

¿En los pacientes de edad avanzada, debilitados o con predisposición a presentar presión arterial muy baja, es necesario modificar la dosis de BIATRIX XR?

Sí, posiblemente su médico le indique una dosis menor.

El empleo de quetiapina en pacientes de edad avanzada con demencia no está aprobado.

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

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

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

Nunca tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

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

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

En caso de sobredosificación, concurra al hospital más cercano o consulte a los centros toxicológicos del Hospital Posadas TE (011) 4654-6648/4658-7777 y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez TE (011) 4962-2247/6666.

¿Cuáles son las reacciones adversas que puede ocasionarme el tratamiento con BIATRIX XR?

Como todos los medicamentos, BIATRIX XR puede causar reacciones adversas en algunos pacientes.

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

Las reacciones adversas que se han observado con mayor frecuencia con quetiapina, en adolescentes con esquizofrenia (de 13 a 17 años), incluyen: somnolencia, mareo, sequedad bucal, frecuencia cardíaca aumentada (taquicardia).

Las reacciones adversas que se han observado con mayor frecuencia con quetiapina en niños y adolescentes con manía bipolar (de 10 a 17 años), incluyen: somnolencia, mareo, fatiga, aumento de apetito, náuseas, vómitos, frecuencia cardíaca aumentada (taquicardia), sequedad bucal, aumento de peso.

Si usted presenta cualquier otra reacción adversa no mencionada aquí, consulte a su médico.

¿Puede presentarse alguna otra reacción adversa seria que requiera inmediata asistencia médica?

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

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

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

-Una erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, particularmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales: o síntomas similares a la gripe con erupción, fiebre, ganglios inflamados; o pequeñas ampollas llenas de pus; o erupciones en la piel con manchas rojas irregulares que pican.

¿Puedo conducir automóviles, operar maquinarias pesadas o realizar tareas peligrosas durante el tratamiento con BIATRIX XR?

Dado que quetiapina puede entorpecer su pensamiento y habilidades motoras, evite realizar estas actividades hasta que usted conozca cómo le afecta el producto.

¿Puedo consumir alcohol durante el tratamiento con BIATRIX XR?

Evite consumir alcohol durante el tratamiento con BIATRIX XR.

¿Qué debo evitar durante el tratamiento con BIATRIX XR?

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



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

¿Cómo debo conservar BIATRIX XR?

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

No utilice BIATRIX XR después de su fecha de vencimiento.

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

INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición:

- Biatrix XR 50

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Quetiapina fumarato 57,57 mg
(equivalente a 50,00 mg de quetiapina)

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, povidona, óxido de polietileno, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

- Biatrix XR 200

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Quetiapina fumarato 230,27 mg
(equivalente a 200,00 mg de quetiapina)

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, povidona, óxido de polietileno, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

- Biatrix XR 300

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Quetiapina fumarato 345,40 mg
(equivalente a 300,00 mg de quetiapina)

Excipientes: povidona, óxido de polietileno, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

- Biatrix XR 400

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Quetiapina fumarato 460,54 mg
(equivalente a 400,00 mg de quetiapina)

Excipientes: povidona, óxido de polietileno, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, c.s.p. 1 comprimido.

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

Contenido del envase:

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

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

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

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

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

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

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

Si lo desea, puede comunicarse con Baliarda S.A. vía email a farmacovigilancia@baliarda.com.ar o con nuestro centro de atención telefónica: 4122-5818.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro 53.276

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFOGLI

Apoderado

Leonardo Silgardí
Co-Director Técnico
M.N. 13478



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-27947148- BALIARDA - Inf pacientes Compr Liber - Certificado N53.276

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.26 19:37:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.26 19:37:02 -03:00



BALIARDA S.A.

Proyecto de Información para el paciente

BIATRIX 25

BIATRIX 50

BIATRIX 100

BIATRIX 200

BIATRIX 300

QUETIAPINA 25 / 50 / 100 / 200 / 300 mg

Comprimidos recubiertos ranurados

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

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

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

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

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

¿Que contiene BIATRIX?

BIATRIX contiene *quetiapina*, una sustancia perteneciente a un grupo de medicamentos denominados antipsicóticos.

¿En qué pacientes está indicado el uso de BIATRIX?

BIATRIX está indicado para:

Esquizofrenia:

Tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV), en adultos y adolescentes de 13 a 17 años.

Trastorno bipolar:

- Tratamiento agudo de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I (DSM IV), como monoterapia o terapia adyuvante con divalproato de sodio o litio, en adultos.
- Tratamiento agudo de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I (DSM IV), como monoterapia en niños y adolescentes de 10 a 17 años.
- Tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados al trastorno bipolar I y II (DSM IV), como monoterapia, en adultos.
- Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I, como terapia adyuvante con divalproato de sodio o litio, en adultos.

¿En qué casos no debo tomar BIATRIX?

No debe tomar BIATRIX si usted:

- Es alérgico (hipersensible) a quetiapina o a cualquier otro componente del producto (ver “Información adicional”).
- Ha desarrollado una reacción alérgica severa generalizada, de comienzo brusco.

ALEJANDRO SARAFUOLI

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



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

Sí, usted debe informarle si:

- Ha tenido un empeoramiento de una depresión preexistente, ha pensado hacerse daño, ha sufrido un cambio inusual en su humor o en su comportamiento.
- Presenta síntomas como ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud o sensación de necesitar moverse). Asegúrese que sus familiares o la persona encargada de cuidarlo conozcan estos síntomas, de modo que puedan llamar al médico si usted no puede buscar ayuda por sí mismo.
- Tiene o ha tenido niveles altos de glucosa en sangre.
- Padece diabetes mellitus o presenta factores de riesgo de diabetes (como obesidad, antecedentes familiares).
- Tiene o ha tenido niveles altos de colesterol total o triglicéridos en sangre.
- Ha notado que su peso corporal ha aumentado.
- Tiene predisposición a una hipotensión (como deshidratación, tratamiento con antihipertensivos).
- Padece o tiene antecedentes de alguna enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio) o enfermedad cerebrovascular.
- Tiene o ha tenido caídas como consecuencia de somnolencia, descenso de la presión arterial cuando se sienta luego de haber estado acostado (hipotensión postural), inestabilidad motora y sensorial.
- Tiene o ha tenido aumento de la presión sanguínea.
- Padece cardiomiopatía (trastorno del músculo cardíaco) o miocarditis (inflamación del músculo cardíaco).
- Presenta erupciones en la piel con manchas rojas irregulares (eritema multiforme); reacción alérgica repentina y grave con síntomas como fiebre y ampollas en la piel y descamación de la piel (necrólisis epidérmica tóxica); erupción generalizada, temperatura corporal elevada, enzimas hepáticas elevadas, anomalías sanguíneas (eosinofilia), ganglios linfáticos agrandados y otros órganos implicados (erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos – DRESS-).
- Tiene o ha tenido bajo recuento de glóbulos blancos en sangre.
- Presenta cataratas o alteraciones en el cristalino.
- Padece prolongación congénita del intervalo QT.
- Presenta antecedentes de arritmias cardíacas (bradicardia).
- Tiene o ha tenido niveles bajos de potasio o magnesio en sangre.
- Se encuentra bajo tratamiento con los siguientes fármacos: antiarrítmicos (como quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol); antipsicóticos (como ziprasidona, clorpromazina, tioridazina), antibióticos (como gatifloxacina, moxifloxacina); pentamidina; acetato de levometadilo; metadona.
- Padece o ha padecido convulsiones o crisis epilépticas.
- Tiene o ha tenido problemas de tiroides.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

-Tiene o ha tenido niveles altos de prolactina en sangre.

-Presenta disfagia (dificultad para tragar).

-Tiene o ha tenido retención urinaria, agrandamiento de la próstata, estreñimiento (dificultad para defecar) o presión elevada intraocular.

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

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

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle si está amamantando.

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

Sí, debe informarle todos los medicamentos que está tomando, incluyendo aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante ya que quetiapina puede afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o éstos pueden afectar la acción del producto. En especial, infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos como: ketoconazol, itraconazol, indinavir, ritonavir, nefazodona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan, divalproato de sodio; medicamentos que disminuyen la presión arterial (como amlodipina, captopril, enalapril, losartán, valsartán); levodopa y agonistas dopaminérgicos (como pramipexol, bromocriptina, cabergolina), tioridazina, cimetidina, lorazepam; fármacos anticolinérgicos (como atropina, clorpromazina, ipratropio).

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

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

Su médico decidirá su dosis inicial. La dosis de mantenimiento (dosis diaria) dependerá de su enfermedad y de sus necesidades, y podrá variar:

-en adultos con esquizofrenia: entre 150 - 750 mg/día.

-en adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia: entre 400 - 800 mg/día.

-en adultos con manía bipolar: entre 400 - 800 mg/día.

-en niños y adolescentes de 10 a 17 años con manía bipolar: 400 – 600 mg/día.

-en adultos con depresión bipolar: 300 mg/día.

¿Cómo debo tomar BIATRIX?

Los comprimidos se pueden administrar con o fuera de las comidas.

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

No, no es necesario un ajuste de la dosis.

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

Sí, posiblemente su médico le indique una dosis inicial menor.

¿En los pacientes de edad avanzada, debilitados o con predisposición a presentar presión arterial muy baja, es necesario modificar la dosis de BIATRIX?

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

Sí, posiblemente su médico le indique una dosis menor.

El empleo de quetiapina en pacientes de edad avanzada con demencia no está aprobado.

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

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

Nunca tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

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

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

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

¿Cuáles son las reacciones adversas que puede ocasionarme el tratamiento con BIATRIX?

Como todos los medicamentos, BIATRIX puede causar reacciones adversas en algunos pacientes.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con quetiapina en pacientes adultos, incluyen: somnolencia, mareo, sequedad bucal, constipación (dificultad para defecar), aumento de peso, dispepsia (sensación de malestar en la parte superior del abdomen o del vientre que sucede durante o después de comer), astenia (cansancio generalizado), dolor abdominal, hipotensión postural (descenso brusco de la presión arterial al ponerse de pie desde una posición sentada o acostada), faringitis, letargo (leve reducción en el estado de alerta o leve confusión mental).

Las reacciones adversas que se han observado con mayor frecuencia con quetiapina, en adolescentes con esquizofrenia (de 13 a 17 años), incluyen: somnolencia, mareo, sequedad bucal, frecuencia cardíaca aumentada (taquicardia).

Las reacciones adversas que se han observado con mayor frecuencia con quetiapina en niños y adolescentes con manía bipolar (de 10 a 17 años), incluyen: somnolencia, mareo, fatiga, aumento de apetito, náuseas, vómitos, frecuencia cardíaca aumentada (taquicardia), sequedad bucal, aumento de peso.

Si usted presenta cualquier otra reacción adversa no mencionada aquí, consulte a su médico.

¿Puede presentarse alguna otra reacción adversa seria que requiera inmediata asistencia médica?

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

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

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

-Una erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, particularmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales: o síntomas similares a la gripe con erupción, fiebre, ganglios inflamados; o pequeñas ampollas llenas de pus; o erupciones en la piel con manchas rojas irregulares que pican.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

¿Puedo conducir automóviles, operar maquinarias pesadas o realizar tareas peligrosas durante el tratamiento con BIATRIX?

Dado que quetiapina puede enlentecer su pensamiento y habilidades motoras, evite realizar estas actividades hasta que usted conozca cómo le afecta el producto.

¿Puedo consumir alcohol durante el tratamiento con BIATRIX?

Evite consumir alcohol durante el tratamiento con BIATRIX.

¿Qué debo evitar durante el tratamiento con BIATRIX?

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

¿Cómo debo conservar los comprimidos de BIATRIX?

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

No utilice BIATRIX después de su fecha de vencimiento.

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

INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición:

- Biatrx 25

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:

Quetiapina fumarato 28,78 mg
(equivalente a 25,00 mg de quetiapina)

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, ácido fumárico, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro pardo, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, c.s.p. 1 comprimido.

- Biatrx 50

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:

Quetiapina fumarato 57,56 mg
(equivalente a 50,00 mg de quetiapina)

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, ácido fumárico, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico pardo, óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo., c.s.p. 1 comprimido.

- Biatrx 100

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:

Quetiapina fumarato 115,13 mg
(equivalente a 100,00 mg de quetiapina)

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, ácido fumárico, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

- Biatrix 200

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:

Quetiapina fumarato 230,27 mg
(equivalente a 200,00 mg de quetiapina)

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, ácido fumárico, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, c.s.p. 1 comprimido.

- Biatrix 300

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:

Quetiapina fumarato 345,40 mg
(equivalente a 300,00 mg de quetiapina)

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, ácido fumárico, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

Contenido del envase:

BIATRIX 25: envases conteniendo 10, 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos redondos, bicóncavos, color rosado claro.

BIATRIX 50: envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos redondos, biconvexos, color rosado.

BIATRIX 100: envases conteniendo 10, 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos redondos, bicóncavos, color amarillo.

BIATRIX 200: envases conteniendo 10, 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos redondos, bicóncavos, color blanco.

BIATRIX 300: envases conteniendo 10, 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos redondos, color celeste claro.

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

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

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Sillgardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

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

Si lo desea, puede comunicarse con Baliarda S.A. vía email a farmacovigilancia@baliarda.com.ar o con nuestro centro de atención telefónica: 4122-5818

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro 53.276

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-27947148- BALIARDA - Inf pacientes Compr Recub - Certificado N53.276

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.26 19:35:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.26 19:35:53 -03:00



Proyecto de Prospecto

BIATRIX XR 50

BIATRIX XR 200

BIATRIX XR 300

BIATRIX XR 400

QUETIAPINA 50 / 200 / 300/ 400 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

FORMULA

- Biatrix XR 50

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Quetiapina fumarato 57,57 mg

(equivalente a 50,00 mg de quetiapina)

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, povidona, óxido de polietileno, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

- Biatrix XR 200

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Quetiapina fumarato 230,27 mg

(equivalente a 200,00 mg de quetiapina)

Excipientes: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, povidona, óxido de polietileno, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

- Biatrix XR 300

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Quetiapina fumarato 345,40 mg

(equivalente a 300,00 mg de quetiapina)

Excipientes: povidona, óxido de polietileno, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

- Biatrix XR 400

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Quetiapina fumarato 460,54 mg

(equivalente a 400,00 mg de quetiapina)

Excipientes: povidona, óxido de polietileno, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, c.s.p. 1 comprimido.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antipsicótico (Código ATC: N05AH04).

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



INDICACIONES:

Esquizofrenia:

- Tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV), en adultos y adolescentes de 13 a 17 años.

Trastorno bipolar:

- Tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar I (DSM IV), como monoterapia o terapia adyuvante con divalproato de sodio o litio, en adultos.

- Tratamiento agudo de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I (DSM IV), como monoterapia, en niños y adolescentes de 10 a 17 años.

- Tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados al trastorno bipolar I y II (DSM IV), como monoterapia, en adultos.

- Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I, como terapia adyuvante con divalproato de sodio o litio, en adultos.

Tratamiento adyuvante con antidepresivos en adultos con trastorno depresivo mayor (DSM IV).

Consideraciones especiales en el tratamiento de pacientes pediátricos con esquizofrenia o con trastorno bipolar I (DSM IV): en pacientes pediátricos con esquizofrenia los síntomas pueden ser muy variables, mientras que en pacientes pediátricos con trastorno bipolar I los síntomas pueden tener patrones de periodicidad variables. Por lo tanto, se recomienda iniciar un tratamiento farmacológico, solo luego de haber realizado una evaluación diagnóstica exhaustiva y haber considerado cuidadosamente los riesgos asociados a la misma. El tratamiento farmacológico debe formar parte de un programa que incluya intervenciones psicológicas, educativas y sociales.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Mecanismo de acción: el mecanismo de acción de quetiapina en las indicaciones listadas, es desconocido. Sin embargo, su eficacia en dichas indicaciones puede estar mediada por una combinación del antagonismo de los receptores de dopamina (D_2) y serotonina tipo 2A ($5HT_{2A}$). El metabolito activo de quetiapina, N-desalquil quetiapina (norquetiapina), actúa de forma similar sobre los receptores D_2 , pero presenta una mayor actividad sobre los receptores $5HT_{2A}$ que quetiapina.

FARMACODINAMIA:

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

FARMACOCINÉTICA:

Absorción: luego de la administración de quetiapina de liberación prolongada, la C_{max} se alcanza a las 6 horas de la toma. La biodisponibilidad en el estado estacionario obtenida con dicha formulación es equivalente a la obtenida con quetiapina de liberación inmediata, administrada en dosis divididas, dos veces al día. La C_{max} y el ABC en el estado estacionario de norquetiapina, en adultos, fueron 21-27% y 46-56%, respectivamente, de

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



lo observado para quetiapina. La toma conjunta con un alimento rico en grasas (de aproximadamente 800 a 1000 calorías) produce aumentos en la C_{max} y el ABC de aproximadamente un 44-52% y un 20-22%, respectivamente, para los comprimidos de 50 mg y 300 mg. En comparación, una comida ligera (de aproximadamente 300 calorías) no tuvo un efecto significativo sobre la C_{max} o el ABC de quetiapina.

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

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

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

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

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: el clearance oral promedio de quetiapina disminuyó aproximadamente un 25% en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina 10-30 ml/min/1,73 m²), pero la concentración plasmática se mantuvo dentro del rango de concentraciones observado en voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: luego de la administración de quetiapina a un pequeño número de pacientes con insuficiencia hepática (n=8), su clearance disminuyó aproximadamente un 30%, en comparación con voluntarios sanos. En 2 de los 8 pacientes, el ABC y la C_{max} fueron 3 veces mayores, en comparación con voluntarios sanos.

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

Pacientes pediátricos (10 a 17 años): en el estado de equilibrio, la farmacocinética de quetiapina en esta población, fue similar a la de los adultos. Sin embargo, cuando se ajusta la dosis en función del peso, el ABC y la C_{max} de quetiapina fueron 41% y 39% menores que en los adultos, respectivamente. Mientras que, la farmacocinética de norquetiapina, fue similar a la de los adultos.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siliardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Esquizofrenia:

-Tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV), en adultos:

La dosis inicial recomendada es de 300 mg/día, en una toma diaria. En función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente, la dosis podrá titularse diariamente con incrementos de hasta 300 mg/día.

El rango de dosis recomendado es de 400-800 mg/día.

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

La eficacia de quetiapina de liberación prolongada en pacientes adultos con esquizofrenia, fue establecida en un estudio de 6 semanas de duración y en un estudio de mantenimiento de 16 semanas de duración y, adicionalmente, se respaldó mediante extrapolación a partir de tres estudios de 6 semanas de duración con quetiapina de liberación inmediata.

-Tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV), en adolescentes de 13 a 17 años:

La dosis inicial recomendada es de 50 mg/día, en una toma diaria. La dosis podrá incrementarse a 100 mg al 2º día y posteriormente, a incrementos de 100 mg/día hasta alcanzar 400 mg al 5º día.

El rango de dosis recomendado es de 400-800 mg/día.

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

La eficacia de quetiapina de liberación prolongada en pacientes adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia, se respaldó mediante extrapolación a partir de un estudio de 6 semanas de duración con quetiapina de liberación inmediata.

Trastorno bipolar:

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

La dosis inicial recomendada es de 300 mg/día, en una toma diaria. La dosis podrá incrementarse a 600 mg al 2º día y a 400-800 mg/día al 3º día, en función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente.

El rango de dosis recomendado es de 400-800 mg/día.

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

La eficacia de quetiapina de liberación prolongada en pacientes adultos con episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar I fue establecida en un estudio de 3 semanas de duración y, adicionalmente, se respaldó mediante extrapolación a partir de dos estudios de 12 semanas de duración (como monoterapia) y un estudio de 3 semanas de duración (como terapia adyuvante con divalproato de sodio o litio) con quetiapina de liberación inmediata.

- Tratamiento agudo de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I (DSM IV), como monoterapia, en niños y adolescentes de 10 a 17 años:

La dosis inicial recomendada es de 50 mg/día, en una toma diaria. La dosis podrá incrementarse a 100 mg al 2º día y posteriormente, a incrementos de 100 mg/día hasta alcanzar 400 mg al 5º día.

El rango de dosis recomendado es de 400-600 mg/día.

Dosis superiores a 600 mg/día no han sido evaluadas en estudios clínicos.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siliardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



La eficacia de quetiapina en niños y adolescentes de 10 a 17 años con episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I, se respaldó mediante extrapolación a partir de un estudio de 3 semanas de duración (como monoterapia) con quetiapina de liberación inmediata.

- Tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados al trastorno bipolar I y II (DSM IV), como monoterapia, en adultos:

La dosis inicial recomendada es de 50 mg/día, en una toma diaria. La dosis podrá incrementarse a 100 mg al 2º día y posteriormente, a incrementos de 100 mg/día hasta alcanzar 300 mg al 4º día.

La dosis recomendada es de 300 mg/día.

Dosis superiores a 300 mg/día no han sido evaluadas en estudios clínicos.

La eficacia de quetiapina de liberación prolongada en pacientes adultos con trastorno bipolar I o II fue establecida en un estudio de 8 semanas de duración y, adicionalmente se respaldó mediante extrapolación a partir de un estudio de 8 semanas de duración con quetiapina de liberación inmediata.

- Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I, como terapia adyuvante con divalproato de sodio o litio, en adultos:

Generalmente en la etapa de mantenimiento, los pacientes que respondan adecuadamente al tratamiento agudo del trastorno bipolar con quetiapina de liberación prolongada, continúan con la misma dosis administrada.

El rango de dosis recomendado es de 400-800 mg/día, dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad individual del paciente.

Dosis superiores a 800 mg no han sido evaluadas.

La eficacia de quetiapina, como terapia adyuvante con divalproato de sodio o litio para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar se respaldó mediante extrapolación a partir de dos estudios con quetiapina de liberación inmediata, mientras que, como monoterapia, no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios clínicos.

Tratamiento adyuvante con antidepresivos en adultos con trastorno depresivo mayor (DSM IV):

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

El rango de dosis recomendado es de 150-300 mg/día.

Dosis superiores a 300 mg/día no han sido evaluadas en estudios clínicos.

La eficacia de quetiapina de liberación prolongada como tratamiento adyuvante a la terapia con antidepresivos, fue establecida en dos estudios clínicos de 6 semanas de duración, en pacientes con trastorno depresivo mayor que habían tenido una respuesta inadecuada al menos a un tratamiento antidepresivo.

Situaciones posológicas especiales:

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

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



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

Insuficiencia renal: no se requiere un ajuste de la dosis en estos pacientes.

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

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

Reinicio del tratamiento en pacientes previamente tratados con quetiapina: no hay datos específicos para establecer como reiniciar el tratamiento. En pacientes que discontinuaron el tratamiento por un período menor a una semana, es posible que no se requiera una titulación de la dosis y que sea posible reiniciar el tratamiento con la dosis de mantenimiento previamente administrada. En pacientes que discontinuaron el tratamiento por un período mayor a una semana, probablemente se requiera una titulación de la dosis.

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

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

Modo de administración:

Los comprimidos deben ingerirse enteros, sin partir ni masticar. El producto puede administrarse con una comida liviana (de aproximadamente 300 calorías) o fuera de las comidas, una vez al día, preferentemente por la noche.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



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

La administración de quetiapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada a demencia.

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

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

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

Se deberá discontinuar el cambio del régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en pacientes que experimenten depresión persistente o síntomas que puedan ser precursores de un empeoramiento de la depresión o la aparición de suicidabilidad, especialmente si estos síntomas son severos, de comienzo abrupto o no formaban parte de la sintomatología del paciente.

Los familiares y cuidadores de pacientes tratados con antidepresivos deben ser advertidos de la necesidad de monitorear diariamente al paciente en busca de la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



comportamiento y demás síntomas mencionados anteriormente, así como la aparición de tendencias suicidas, de la importancia de reportar tales síntomas de inmediato al médico.

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

Evaluación del paciente en busca de trastorno bipolar: un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial de un trastorno bipolar. En términos generales se considera (aunque no se ha establecido mediante estudios controlados) que el tratamiento de tal episodio con un antidepresivo como monoterapia puede aumentar la posibilidad de precipitación de un episodio maníaco/mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa tal conversión. Por este motivo, antes de iniciar el tratamiento, los pacientes con síntomas depresivos deben ser examinados adecuadamente para determinar si están en situación de riesgo de un trastorno bipolar (historia clínica psiquiátrica detallada, que incluya antecedentes familiares de suicidio, bipolaridad y depresión).

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

La administración de quetiapina no está aprobada para el tratamiento de los pacientes con psicosis relacionada a demencia.

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

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

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

Cambios metabólicos: el tratamiento con antipsicóticos atípicos se ha asociado con cambios metabólicos que incluyen: hiperglucemia y diabetes mellitus, dislipidemia, aumento de peso corporal.

Hiperglucemia y diabetes mellitus:

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

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



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

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

Niños y adolescentes: la seguridad y la eficacia de quetiapina de liberación prolongada tienen como soporte, estudios realizados en niños y adolescentes de 10 a 17 años tratados con quetiapina de liberación inmediata. En un estudio clínico controlado con placebo de 6 semanas de duración en pacientes adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia, se reportó una variación promedio de la glucemia de -0,75 mg/dl para el grupo tratado solo con quetiapina de liberación inmediata (vs. -1,70 mg/dl del grupo placebo). No se han observado pacientes con niveles de glucosa en sangre ≥ 126 mg/dl.

En un estudio clínico controlado con placebo de 3 semanas de duración en niños y adolescentes de 10 a 17 años con manía bipolar, se reportó un aumento promedio de la glucosa sanguínea de 3,62 mg/dl para el grupo tratado con quetiapina de liberación inmediata (vs. -1,17 mg/dl del grupo placebo). No se han observado pacientes con niveles de glucosa en sangre ≥ 126 mg/dl.

Dislipidemia:

Adultos: en estudios clínicos controlados con placebo en pacientes adultos con esquizofrenia tratados con quetiapina de liberación prolongada, se reportaron incrementos en los niveles de triglicéridos (≥ 200 mg/dl) en el 18% de los pacientes (vs. 5% del grupo placebo) y una disminución en los niveles de HDL-colesterol (≤ 40 mg/dl) en el 15% de los pacientes (vs. 12% del grupo placebo). En pacientes adultos con depresión bipolar tratados con quetiapina de liberación prolongada, se reportaron incrementos en los niveles de colesterol total (≥ 240 mg/dl) y de LDL-colesterol (≥ 160 mg/dl), en el 7% de los pacientes (vs. 3% del grupo placebo) y en el 4% de los pacientes (vs. 2% del grupo placebo), respectivamente, y una disminución en los niveles de HDL-colesterol (≤ 40 mg/dl) en el 9% de los pacientes (vs. 7% del grupo placebo). Asimismo, se reportaron aumentos de los niveles de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos y una disminución en los niveles de HDL-colesterol en pacientes con manía bipolar y trastorno depresivo mayor, con respecto a placebo.

Niños y adolescentes: la seguridad y la eficacia de quetiapina de liberación prolongada están avaladas por estudios clínicos en niños y adolescentes de 10 a 17 años tratados con quetiapina de liberación inmediata. En estudios clínicos controlados con placebo en adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia tratados con quetiapina de liberación inmediata, se reportaron incrementos en los niveles de triglicéridos (≥ 150 mg/dl) en el 17% de los pacientes (vs. 8% del grupo placebo) y un aumento en los niveles de colesterol total (≥ 200 mg/dl) en el 12% de los pacientes (vs. 2% del grupo placebo).

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



En niños y adolescentes de 10 a 17 años con manía bipolar, se reportaron aumentos de los niveles de triglicéridos (≥ 150 mg/dl) en el 22% de los pacientes (vs. 13% del grupo placebo), un aumento de los niveles de colesterol total (≥ 200 mg/dl) en el 10% de los pacientes (vs. 3% del grupo placebo), aumento de los niveles de LDL-colesterol (≥ 130 mg/dl) en el 8% de los pacientes (vs. 5% del grupo placebo) y disminución de los niveles de HDL-colesterol (≤ 40 mg/dl) en el 10% de los pacientes (vs. 7% del grupo placebo).

Aumento de peso:

Adultos: en estudios clínicos controlados con placebo en pacientes adultos con esquizofrenia tratados con quetiapina de liberación prolongada, se reportó un incremento del peso corporal $\geq 7\%$ en el 10% de los pacientes (vs. 5% del grupo placebo). Asimismo, se observó una incidencia menor de dicho secundarismo, en pacientes con manía bipolar, depresión bipolar o trastorno depresivo mayor, tratados con quetiapina de liberación prolongada, con respecto a placebo.

Niños y adolescentes: la seguridad y la eficacia de quetiapina de liberación prolongada tienen como soporte, estudios clínicos en niños y adolescentes de 10 a 17 años tratados con quetiapina de liberación inmediata. En estudios clínicos controlados con placebo en adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia tratados con quetiapina de liberación inmediata, se reportó un incremento del peso corporal $\geq 7\%$ en el 21% de los pacientes (vs. 7% del grupo placebo). En estudios clínicos controlados con placebo en niños y adolescentes de 10 a 17 años con manía bipolar tratados con quetiapina de liberación inmediata, se reportó un incremento del peso corporal $\geq 7\%$ en el 12% de los pacientes (vs. 0% del grupo placebo).

En niños y adolescentes tratados con quetiapina para cualquier indicación, se debe realizar el control del peso corporal, vs. el peso esperado para un crecimiento normal.

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

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

La disquinesia tardía puede remitir, parcial o totalmente, con la discontinuación del antipsicótico. Los antipsicóticos por sí mismos, pueden suprimir o atenuar los signos y síntomas de este síndrome y, por lo tanto, enmascarar el proceso subyacente. El efecto que tiene la supresión sintomática sobre el curso del síndrome a largo plazo, es desconocido.

Quetiapina debe prescribirse de manera tal que se minimice el riesgo de aparición de disquinesia tardía.

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

ALEJANDRO SARAFOGLIU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



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

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

PRECAUCIONES

Hipotensión ortostática: quetiapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareo, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período de titulación de la dosis, probablemente debido a sus propiedades antagonistas α_1 -adrenérgicas. En estudios clínicos, se ha reportado síncope en el 0,3% (vs. 0,2% del grupo placebo) de los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada.

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

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

Caídas: el tratamiento con drogas antipsicóticas atípicas, incluyendo quetiapina de liberación prolongada, pueden causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial que pueden llevar a caídas y, consecuentemente, fracturas y otros traumatismos. En caso de pacientes con otras enfermedades, condiciones o tratamientos concomitantes que puedan exacerbar estos efectos, se debe evaluar el riesgo de padecer caídas al iniciar el tratamiento con antipsicóticos y, periódicamente, en pacientes con terapia a largo plazo.

Aumento de la presión sanguínea (niños y adolescentes): en estudios clínicos controlados con placebo en niños y adolescentes con esquizofrenia (13 a 17 años; 6 semanas de duración) o con manía bipolar (10 a 17 años; 3 semanas de duración) tratados con quetiapina, se reportaron variaciones en la presión sistólica sanguínea (≥ 20 mm Hg) en el 15,2% de los pacientes (vs. 5,5% del grupo placebo) y variaciones en la presión diastólica sanguínea (≥ 10 mm Hg) en el 40,6% de los pacientes (vs. 24,5% del grupo placebo). Se recomienda realizar un control de la presión sanguínea al inicio y periódicamente durante el tratamiento con quetiapina.

Cardiomiopatía y miocarditis: en estudios clínicos de postcomercialización, se han notificado casos de cardiomiopatía y miocarditis. Por lo tanto, en pacientes con sospecha de cardiomiopatía o miocarditis, se debe considerar la suspensión del tratamiento con quetiapina.

Reacciones adversas cutáneas graves: durante el tratamiento con quetiapina, se han notificado muy raramente, reacciones adversas cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, eritema multiforme y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pudiendo ser peligrosas para la vida o ser mortales. Estas reacciones se presentan comúnmente con uno o más de los siguientes síntomas: erupción cutánea extensa que puede ser

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



prurítica o asociada con pústulas, dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia o neutrofilia. La mayoría de estas reacciones pueden producirse dentro de las 4 semanas de iniciado el tratamiento con quetiapina; mientras que DRESS puede producirse dentro de las 6 semanas de iniciado el mismo. Si aparecen síntomas o signos sugerentes de estas reacciones cutáneas graves, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con quetiapina y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis: en asociación con el uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina, se han reportado casos de leucopenia/neutropenia y agranulocitosis (incluyendo casos fatales), aún en pacientes sin factores de riesgo preexistentes. En pacientes que presenten infección (en especial en aquellos sin factores de riesgo preexistentes) o en aquellos que presenten fiebre sin causa, se debe considerar la posibilidad de neutropenia.

Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen un bajo recuento leucocitario preexistente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. En estos pacientes se recomienda monitorear frecuentemente el recuento leucocitario durante los primeros meses de tratamiento con quetiapina y la discontinuación del mismo ante los primeros signos de disminución del recuento leucocitario sin otra causa aparente.

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

Cataratas: en estudios de administración crónica de quetiapina en perros, se observó desarrollo de cataratas. También se han observado alteraciones del cristalino en adultos, adolescentes y niños bajo tratamiento prolongado, pero no se ha establecido una relación causal con el uso de quetiapina. Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de alteraciones del cristalino. Por lo tanto, se recomienda un examen del cristalino con métodos adecuados para detectar la formación de cataratas (como examen con lámpara con hendidura u otros métodos con sensibilidad adecuada) al comienzo del tratamiento y cada 6 meses en caso de tratamiento prolongado.

Prolongación del intervalo QT: en estudios clínicos, el incremento persistente en el intervalo QT no se asoció con el tratamiento con quetiapina. Sin embargo, en la experiencia de postcomercialización, se han reportado casos de prolongación del intervalo QT en pacientes con sobredosis de quetiapina, en pacientes con enfermedades concomitantes y en pacientes que estaban bajo tratamiento con medicamentos que causan desequilibrio electrolítico o aumentos en el intervalo QT.

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

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



antibióticos (como gatifloxacina, moxifloxacina); pentamidina; acetato de levometadilo; metadona y 4) la presencia de prolongación congénita del intervalo QT.

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

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

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

Hipotiroidismo:

Adultos: en estudios clínicos se reportó un descenso de aproximadamente un 20% de los niveles de tiroxina (T4) libre y total durante la administración de la dosis terapéutica máxima. Dicha reducción fue dosis-dependiente, alcanzando su nivel máximo durante las primeras 6 semanas de tratamiento y manteniéndose sin cambios durante el tratamiento a largo plazo. En casi la totalidad de los casos, la discontinuación del tratamiento con quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre los niveles de T4 total y T4 libre, independientemente de la duración del tratamiento.

Se desconoce el mecanismo por el cual quetiapina afecta el eje tiroideo. Por lo tanto, se recomienda realizar un seguimiento de los valores de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y T4 libre desde el inicio del tratamiento y luego periódicamente durante el mismo.

En estudios clínicos se observó una disminución en los niveles de T4 libre en el 1,8% de los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada (vs. 0,6% del grupo placebo). Asimismo, se observó un incremento en los niveles de TSH en el 1,6% de los pacientes (vs. 3,4% del grupo placebo).

Niños y adolescentes: en estudios clínicos controlados con placebo en niños y adolescentes con esquizofrenia (13 a 17 años; 6 semanas de duración) o con manía bipolar (10 a 17 años; 3 semanas de duración) tratados con quetiapina, se reportaron incrementos en los niveles de TSH en el 2,9% de los pacientes (vs. 0,7% del grupo placebo) y una disminución de tiroxina total en el 2,8% de los pacientes (vs. 0% del grupo placebo). De los pacientes tratados con quetiapina que experimentaron variaciones en los niveles de TSH, un paciente experimentó simultáneamente disminución en los niveles de T4 libre al final del tratamiento.

Hiperprolactinemia:

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

Niños y adolescentes: en estudios clínicos controlados con placebo en niños y adolescentes con esquizofrenia (13 a 17 años; 6 semanas de duración) o con manía bipolar (10 a 17 años; 3 semanas de duración) tratados con quetiapina de liberación inmediata, se reportaron cambios en los niveles de prolactina ($> 20 \mu\text{g/litro}$ en hombres y $> 26 \mu\text{g/litro}$ en mujeres) en el 13,4% de los hombres (vs. 4,0% del grupo placebo) y en el 8,7% de las mujeres (vs. 0% del grupo placebo).

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



Al igual que otros antagonistas de los receptores D2, quetiapina incrementa los niveles de prolactina en algunos pacientes y dicha elevación puede persistir durante la administración crónica. La hiperprolactinemia, independientemente de la etiología, puede suprimir a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) hipotalámica, resultando en una reducción de la secreción de gonadotropina hipofisaria, lo cual inhibe la función reproductiva al afectar la esteroidogénesis gonadal en pacientes de ambos sexos.

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

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

Efectos sobre la capacidad cognitiva o motora: se ha reportado somnolencia en asociación con el uso de quetiapina, especialmente durante el 3° día de la fase inicial de titulación.

Dado que quetiapina tiene el potencial de disminuir la capacidad psicomotora, los pacientes deberán abstenerse de operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles hasta que conozcan la susceptibilidad personal al fármaco. La somnolencia puede provocar caídas.

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

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

Efectos anticolinérgicos (antimuscarínicos): debido a que quetiapina tiene afinidad, de moderada a alta, por varios subtipos de receptores muscarínicos, pueden presentarse reacciones adversas que reflejan efectos anticolinérgicos cuando se utiliza quetiapina concomitantemente con otros medicamentos anticolinérgicos y en casos de sobredosis.

La reacción adversa más frecuentemente reportada en pacientes tratados con quetiapina fue constipación, siendo un factor de riesgo de obstrucción intestinal. Se han reportado casos de obstrucción intestinal (incluyendo casos fatales), en pacientes tratados con quetiapina en combinación con otros medicamentos que disminuyen la motilidad intestinal.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



Se recomienda tener precaución durante el uso de quetiapina en pacientes con diagnóstico actual o antecedentes de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, estreñimiento o aumento de presión intraocular.

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

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

En estudios clínicos controlados con placebo, de corta duración, en los que se administró quetiapina de liberación prolongada como monoterapia, se evaluaron los síntomas a lo largo de la fase de interrupción. Después de la discontinuación abrupta del tratamiento se observaron signos y síntomas en el 12,1% de los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada (vs. 6,7% del grupo placebo). La incidencia de las reacciones adversas individuales (como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo, irritabilidad) no excedió el 5,3% en pacientes tratados con quetiapina, y éstas se resolvieron luego de una semana de interrumpido el tratamiento. En consecuencia, se recomienda la discontinuación gradual del producto.

Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia en niños menores de 13 años con esquizofrenia. Tampoco se ha establecido la seguridad ni la eficacia en niños menores de 10 años con manía bipolar.

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

Embarazo: neonatos expuestos a antipsicóticos, incluyendo quetiapina, durante el tercer trimestre de embarazo están en riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o abstinencia después del parto (como agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, distrés respiratorio, trastorno en la alimentación). La gravedad de estas complicaciones fue variada, en algunos casos los síntomas fueron autolimitados, mientras que en otros los neonatos necesitaron internación en terapia intensiva y hospitalización prolongada.

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

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



disminución del peso promedio de las crías con dosis de hasta 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos.

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

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

Interacciones medicamentosas:

Efecto de otras drogas sobre quetiapina:

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

Drogas inhibidoras de CYP3A4: la coadministración de ketoconazol (200 mg, una vez al día, durante 4 días), un potente inhibidor de CYP3A4, redujo el clearance oral de quetiapina un 84%, resultando en un incremento de 6,2 veces del ABC de quetiapina.

Se recomienda precaución durante la administración concomitante de quetiapina y otros inhibidores de CYP3A4 (como itraconazol, indinavir, ritonavir, nefazodona).

Drogas inductoras de CYP3A4: durante la administración concomitante de quetiapina (250 mg, tres veces al día) y fenitoína (100 mg, tres veces al día) se observó un incremento de cinco veces en el clearance oral promedio de quetiapina. En consecuencia, pacientes tratados con quetiapina y fenitoína u otros inductores enzimáticos (como carbamazepina, rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan), pueden requerir un incremento de la dosis de quetiapina, necesaria para mantener el control de los síntomas de esquizofrenia. Se recomienda tener precaución durante el reemplazo de un inductor enzimático por otra droga no inductora (como valproato de sodio).

Efecto de quetiapina sobre otras drogas:

Agentes antihipertensivos: debido al potencial de inducir una hipotensión, quetiapina puede aumentar los efectos hipotensores de fármacos antihipertensivo.

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

Estudios de interacción droga-droga:

Estudios in vitro del efecto de otros fármacos sobre la farmacocinética de quetiapina:

Divalproato: la administración concomitante de quetiapina (150 mg, dos veces al día) y divalproato (500 mg, dos veces al día) incrementó un 17% la C_{max} promedio de quetiapina en el estado estacionario. Asimismo, se observó una reducción de 10-12% en la C_{max} y en el ABC de ácido valproico libre en el estado estacionario. No se observó efecto sobre la absorción o el clearance oral promedio de quetiapina.

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

ALEJANDRO SARAFUJ

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



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

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

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

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

Antipirina: la administración concomitante de quetiapina (250 mg, tres veces al día) con antipirina (1 g, en dosis única) no tuvo efectos sobre el clearance de antipirina ni sobre la recuperación urinaria de sus metabolitos.

REACCIONES ADVERSAS

Adultos:

La seguridad de quetiapina de liberación prolongada en el tratamiento de la esquizofrenia, del trastorno bipolar o del trastorno depresivo mayor ha sido evaluada en estudios clínicos en aproximadamente 3400 pacientes adultos.

Reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento:

No se observaron reacciones adversas que llevaran a la discontinuación del tratamiento en pacientes con esquizofrenia o en pacientes con manía bipolar.

De los pacientes con depresión bipolar tratados con quetiapina de liberación prolongada, el 14% (vs. el 4% del grupo placebo) discontinuó el tratamiento a causa de reacciones adversas.

De los pacientes con trastorno depresivo mayor tratados con quetiapina liberación prolongada, el 12,1% (vs. el 1,9% del grupo placebo) discontinuó el tratamiento.

Somnolencia ha sido la reacción adversa con una incidencia $\geq 2\%$, que llevó a la discontinuación del tratamiento en pacientes con depresión bipolar y pacientes con trastorno depresivo.

Reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos:

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas con el uso de quetiapina de liberación prolongada (con una incidencia $\geq 5\%$ y al menos dos veces superior a placebo) en pacientes adultos con esquizofrenia, fueron: somnolencia (25%), sequedad bucal, (12%), mareo (10%), dispepsia (5%).

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas con el uso de quetiapina de liberación prolongada (con una incidencia $\geq 5\%$ y al menos dos veces superior a placebo) en pacientes adultos con manía bipolar, fueron: somnolencia (50%), sequedad bucal (34%), mareo (10%), constipación (10%), aumento de peso (7%), disartria (5%), congestión nasal (5%).

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas con el uso de quetiapina de liberación prolongada (con una incidencia $\geq 5\%$ y al menos dos veces superior a placebo) en pacientes adultos con depresión bipolar,

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



fueron: somnolencia (52%), sequedad bucal (37%), aumento del apetito (12%), aumento de peso (7%), dispepsia (7%), fatiga (6%).

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas con el uso de quetiapina de liberación prolongada como terapia adyuvante (con una incidencia $\geq 5\%$ y al menos dos veces superior a placebo) en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor, fueron: somnolencia (150 mg: 37%; 300 mg: 43%), sequedad bucal (150 mg: 27%; 300 mg: 40%), fatiga (150 mg: 14%; 300 mg: 11%), constipación (300 mg: 11%), aumento de peso (300 mg: 5%).

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

	Esquizofrenia	Trastorno bipolar		Trastorno depresivo mayor
		Manía Bipolar	Depresión Bipolar	
Cardiovasculares	taquicardia, hipotensión, hipotensión ortostática, cardiomiopatía, miocarditis* ¹	taquicardia, hipotensión ortostática, cardiomiopatía, miocarditis* ¹	hipotensión ortostática, taquicardia, cardiomiopatía, miocarditis* ¹	cardiomiopatía, miocarditis* ¹
Gastrointestinales	sequedad bucal, constipación, dispepsia	sequedad bucal, constipación, dispepsia	sequedad bucal, constipación, dispepsia, gastroenteritis viral	sequedad bucal, náuseas, constipación, vómitos, dispepsia
Respiratorias		congestión nasal	alergia estacional, sinusitis, congestión sinusal, cefalea de tipo sinusal	infecciones del tracto respiratorio superior, gripe
Renales			infección del tracto urinario, polaquiuria	
Dermatológicas	vasculitis cutánea* ¹	vasculitis cutánea* ¹	vasculitis cutánea* ¹	vasculitis cutánea* ¹
Sensoriales	visión borrosa	visión borrosa	dolor de oído	visión borrosa
Metabólicas y nutricionales	incremento del apetito	aumento de peso, incremento del apetito	incremento o disminución del apetito, aumento de peso	incremento del apetito, aumento de peso
Músculo-esqueléticas	espasmos musculares	dolor de espalda	dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia, dolor de cuello, artralgia	dolor de espalda, espasmos musculares
Neurológicas	somnolencia, mareo, temblor, acatisia, síntomas extrapiramidales, inquietud	somnolencia, mareo, síntomas extrapiramidales, disartria, letargo, lentitud	somnolencia, mareo, parestesia, alteración de la atención, migraña, síndrome de piernas inquietas, disartria, acatisia, estado confusional, desorientación, síntomas extrapiramidales	somnolencia, mareo, letargo, acatisia, síntomas extrapiramidales, vértigo
Psiquiátricas	ansiedad, esquizofrenia	sueños anormales	irritabilidad, sueños anormales, ansiedad, hipersomnía, trastornos mentales, disminución de la libido.	irritabilidad, sueños anormales, ansiedad, depresión

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado



Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



	<i>Esquizofrenia</i>	<i>Trastorno bipolar</i>		<i>Trastorno depresivo mayor</i>
		<i>Manía Bipolar</i>	<i>Depresión Bipolar</i>	
<i>Otras</i>	fatiga, dolor de muela	fatiga, dolor de muela	fatiga, dolor de muela, sudoración excesiva (hiperhidrosis)	fatiga, caídas

*1 Reacciones adversas notificadas con frecuencia no conocida durante la experiencia postcomercialización.

Otras reacciones adversas reportadas fueron: pirexia, pesadillas, edema periférico, disnea, palpitaciones, rinitis, eosinofilia, hipersensibilidad, elevaciones en los niveles de γ -GT y elevaciones plasmáticas de la creatinfosfoquinasa (no asociado con el SNM), sonambulismo (y otras reacciones relacionadas), hipotermia, disminución de las plaquetas, galactorrea, bradicardia (que puede ocurrir cerca del inicio del tratamiento y estar asociada con hipotensión y/o síncope) y priapismo.

Síntomas extrapiramidales:

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

En estudios controlados con placebo, la incidencia de síntomas extrapiramidales en pacientes con esquizofrenia tratados con dosis de 300 a 800 mg/día de quetiapina de liberación prolongada, fue del 8% (vs. el 5% del grupo placebo). En estos estudios, la incidencia de reacciones adversas individuales (como acatisia, trastornos extrapiramidales, temblor, disquinesia, distonía, inquietud, rigidez muscular) fue por lo general baja y no excedió el 3% para todas las dosis, a excepción de parkinsonismo, que presentó una incidencia del 3,6% con dosis de 600 mg y del 2,2% con dosis de 800 mg de quetiapina de liberación prolongada.

En pacientes con manía bipolar tratados con dosis de 400 a 800 mg/día de quetiapina de liberación prolongada, la incidencia de síntomas extrapiramidales fue del 6,6% (vs. el 3,8% del grupo placebo). En estos estudios, la incidencia de reacciones adversas individuales (como acatisia, trastornos extrapiramidales, temblor, distonía, inquietud, rigidez en rueda dentada) fue por lo general baja y no excedió el 2% para ninguna reacción adversa, a excepción de parkinsonismo, que presentó una incidencia del 2,7%.

En pacientes con depresión bipolar tratados con dosis de 300 mg/día de quetiapina de liberación prolongada, la incidencia de síntomas extrapiramidales fue del 4,4% (vs. el 0,7% del grupo placebo). En estos estudios, la incidencia de reacciones adversas individuales (como acatisia, trastornos extrapiramidales, temblor, distonía, hipertensión) fue por lo general baja y no excedió el 1,5% para ninguna reacción adversa individual.

En pacientes con trastorno depresivo mayor tratados con dosis de 150 a 300 mg/día de quetiapina de liberación prolongada, la incidencia de síntomas extrapiramidales fue del 5,1% (vs. el 4,2% del grupo placebo).

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

Cambios en los parámetros de laboratorio:

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Leopoldo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



Recuento de neutrófilos: en estudios clínicos controlados con quetiapina de liberación prolongada en monoterapia, la incidencia de recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9$ /litro, fue de 1,5% entre los pacientes adultos tratados con quetiapina (vs. 0,8% del grupo placebo) (véase PRECAUCIONES).

En estudios clínicos controlados con quetiapina en monoterapia, la incidencia de al menos un caso de recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9$ /litro en pacientes con un recuento inicial de neutrófilos normal fue de 0,3% en pacientes tratados con quetiapina (vs. 0,1% del grupo placebo).

Elevación de transaminasas: se reportaron elevaciones asintomáticas, transitorias y reversibles de las transaminasas (principalmente ALT). En un estudio clínico controlado con placebo, se observaron elevaciones de transaminasas > 3 veces el límite superior del rango de referencia normal en el 1 a 2% de los pacientes tratados con quetiapina de liberación prolongada (vs. 2% del grupo placebo). En estudios clínicos controlados con placebo de 3 a 6 semanas de duración, se observaron elevaciones de transaminasas > 3 veces el límite superior del rango de referencia normal en el 6% de los pacientes tratados con quetiapina de liberación inmediata (vs. 1% del grupo placebo). Estas elevaciones de las enzimas hepáticas se observaron generalmente dentro de las primeras tres semanas de tratamiento, retornando luego a sus valores basales.

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

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

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

Niños y adolescentes (10 a 17 años):

La seguridad y la eficacia de quetiapina de liberación prolongada están respaldadas por estudios clínicos realizados en niños y adolescentes de 10 a 17 años tratados con quetiapina de liberación inmediata. Estos comprenden aproximadamente 670 adolescentes (de 13 a 17 años) con esquizofrenia y 390 niños y adolescentes con manía bipolar.

Reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento:

Esquizofrenia (adolescentes de 13 a 17 años): somnolencia fue la reacción adversa observada (con una incidencia $\geq 2\%$) en el 8,2% de los pacientes (vs. el 2,7% del grupo placebo).

Manía bipolar I (niños y adolescentes de 10 a 17 años): somnolencia y fatiga fueron las reacciones adversas observadas (con una incidencia $\geq 2\%$) en el 11,4% de los pacientes (vs. el 4,4% del grupo placebo).

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



Reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos:

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de quetiapina (con una incidencia $\geq 5\%$ y al menos dos veces superior a placebo), en pacientes adolescentes con esquizofrenia fueron: somnolencia (34%), mareo (12%), sequedad bucal (7%), taquicardia (7%). Otras reacciones adversas que se han observado con una incidencia $\geq 2\%$ fueron: irritabilidad, artralgia, astenia, dolor de espalda, disnea, dolor abdominal, anorexia, abscesos dentarios, disquinesia, epistaxis, rigidez muscular. Las reacciones adversas potencialmente relacionadas con la dosis (observadas en mayor frecuencia con dosis de 800 mg en comparación con dosis de 400 mg) fueron: mareo (15% vs. 8%), sequedad bucal (10% vs. 4%) y taquicardia (11% vs. 6%).

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de quetiapina (con una frecuencia $\geq 5\%$ y al menos dos veces superior a placebo), en niños y adolescentes con manía bipolar fueron: somnolencia (53%), mareo (18%), fatiga (11%), aumento de apetito (9%), náuseas (8%), vómitos (8%), taquicardia (7%), sequedad bucal (7%), aumento de peso (6%). Otras reacciones adversas observadas con una frecuencia $\geq 2\%$ fueron: congestión nasal, irritabilidad, pirexia, agresividad, rigidez muscular, sobredosis accidental, acné, artralgia, letargo, palidez, malestar estomacal, síncope, visión borrosa, constipación, dolor de oído, parestesia, congestión sinusal, sed. Las reacciones adversas potencialmente relacionadas con la dosis (observadas con mayor frecuencia con dosis de 600 mg en comparación con dosis de 400 mg), fueron: somnolencia (57% vs. 50%), náuseas (10% vs. 6%) y taquicardia (9% vs. 6%).

Síntomas extrapiramidales: en un estudio controlado con placebo, la incidencia de síntomas extrapiramidales en adolescentes con esquizofrenia tratados solo con quetiapina de liberación inmediata fue del 12,9% (vs. el 5,3% del grupo placebo) y, la incidencia de reacciones adversas individuales (como acatisia, temblor, trastornos extrapiramidales, hipoquinesia, inquietud, hiperactividad psicomotriz, rigidez muscular, disquinesia) fue por lo general baja y no superó el 4,1% para ningún grupo de tratamiento.

En un estudio controlado con placebo, la incidencia de síntomas extrapiramidales en niños y adolescentes con manía bipolar tratados solo con quetiapina de liberación inmediata fue del 3,6% (vs 1,1% del grupo placebo); la incidencia de reacciones adversas individuales (como acatisia, parkinsonismo, otros eventos extrapiramidales) fue por lo general baja.

Cambios en el ECG: en un estudio clínico de 6 semanas de duración en adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia, se observaron aumentos en la frecuencia cardíaca (>110 latidos/minuto) en el 5,2% de los pacientes tratados con 400 mg de quetiapina y en el 8,5% de los pacientes tratados con 800 mg de quetiapina (vs. el 0% del grupo placebo). Los aumentos promedio de la frecuencia cardíaca fueron de 3,8 latidos/minuto y 11,2 latidos/minuto para los pacientes tratados con 400 y 800 mg, respectivamente (vs. 3,3 latidos/minuto en el grupo placebo).

En un estudio clínico de 3 semanas de duración en niños y adolescentes de 10 a 17 años con manía bipolar aguda, se observaron aumentos en la frecuencia cardíaca (>110 latidos/minuto) en el 1,1% de los pacientes tratados con 400 mg de quetiapina y en el 4,7% de los pacientes tratados con 600 mg de quetiapina (vs. el 0% del grupo placebo). Los aumentos promedio de la frecuencia cardíaca fueron de 12,8 latidos/minuto y 13,4

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



latidos/minuto para los pacientes tratados con 400 y 600 mg, respectivamente (vs. 1,7 latidos/minuto en el grupo placebo).

Reportes de postcomercialización: debido a que estas reacciones adversas fueron reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar la frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga. Las reacciones adversas reportadas fueron: reacción anafiláctica, cardiomiopatía, reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hiponatremia, miocarditis, enuresis nocturna, pancreatitis, amnesia retrograda, rabdomiolisis, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, disminución del recuento plaquetario, reacciones hepáticas serias (como hepatitis, necrosis hepática, falla hepática), agranulocitosis, obstrucción intestinal, íleo, isquemia de colon, apnea del sueño, retención urinaria, pustulosis exantemática generalizada aguda.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

En general, los signos y síntomas reportados correspondieron a una exacerbación de los efectos farmacológicos: somnolencia, sedación, taquicardia, hipotensión y toxicidad anticolinérgica (incluyendo coma y delirio).

Pacientes con enfermedad cardiovascular severa preexistente pueden presentar un mayor riesgo de padecer los efectos de una sobredosis. Se reportó un caso de sobredosis de 9600 mg asociado con hipopotasemia y bloqueo cardíaco de primer grado.

En la experiencia postcomercialización, se reportaron casos de sobredosis con quetiapina que resultaron en prolongación del intervalo QT.

Tratamiento sintomático: en caso de una sobredosificación aguda, se debe establecer y mantener una vía aérea permeable. Asegurar una adecuada oxigenación y ventilación.

Deberá efectuarse un monitoreo electrocardiográfico continuo a fin de detectar arritmias.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

PRESENTACIÓN:

Biatrix XR 50: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Comprimidos oblongos, de color anaranjado.

Biatrix XR 200: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Comprimidos redondos, de color amarillo.

Biatrix XR 300: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Comprimidos redondos, de color amarillo claro.

Biatrix XR 400: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Comprimidos redondos, de color blanco.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

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

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.276

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

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

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-27947148- BALIARDA - Prospecto Compr Liber - Certificado N53.276.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.26 19:34:45 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.26 19:34:46 -03:00



Proyecto de Prospecto

BIATRIX 25

BIATRIX 50

BIATRIX 100

BIATRIX 200

BIATRIX 300

QUETIAPINA 25 / 50 / 100 / 200 / 300 mg

Comprimidos recubiertos ranurados

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

FORMULA

- Biatrx 25

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:

Quetiapina fumarato 28,78 mg

(equivalente a 25,00 mg de quetiapina)

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, ácido fumárico, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico pardo, óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo, c.s.p. 1 comprimido.

-Biatrx 50

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:

Quetiapina fumarato 57,56 mg

(equivalente a 50,00 mg de quetiapina)

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, ácido fumárico, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico pardo, óxido férrico amarillo, óxido férrico rojo, c.s.p. 1 comprimido.

- Biatrx 100

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:

Quetiapina fumarato 115,13 mg

(equivalente a 100,00 mg de quetiapina)

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, ácido fumárico, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

- Biatrx 200

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:

Quetiapina fumarato 230,27 mg

(equivalente a 200,00 mg de quetiapina)

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, ácido fumárico, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, c.s.p. 1 comprimido.

- Biatrix 300

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:

Quetiapina fumarato 345,40 mg
(equivalente a 300,00 mg de quetiapina)

Excipientes: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, ácido fumárico, croscarmelosa sódica, povidona, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico (Código ATC: N05AH).

INDICACIONES

Esquizofrenia:

- Tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV), en adultos y adolescentes de 13 a 17 años.

Trastorno bipolar:

- Tratamiento agudo de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I (DSM IV), como monoterapia o terapia adyuvante con divalproato de sodio o litio, en adultos.

- Tratamiento agudo de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I (DSM IV), como monoterapia, en niños y adolescentes de 10 a 17 años.

- Tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados al trastorno bipolar I y II (DSM IV), como monoterapia, en adultos.

- Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I, como terapia adyuvante con divalproato de sodio o litio, en adultos.

Consideraciones especiales en el tratamiento de pacientes pediátricos con esquizofrenia o con trastorno bipolar I (DSM IV): en pacientes pediátricos con esquizofrenia los síntomas pueden ser muy variables, mientras que en pacientes pediátricos con trastorno bipolar I los síntomas pueden tener patrones de periodicidad variables. Por lo tanto, se recomienda iniciar un tratamiento farmacológico, solo luego de haber realizado una evaluación diagnóstica exhaustiva y haber considerado cuidadosamente los riesgos asociados a la misma. El tratamiento farmacológico debe formar parte de un programa que incluya intervenciones psicológicas, educativas y sociales.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción: el mecanismo de acción de quetiapina en las indicaciones listadas, es desconocido. Sin embargo, su eficacia en dichas indicaciones puede estar mediada por una combinación del antagonismo de los receptores de dopamina (D₂) y serotonina tipo 2A (5HT_{2A}). El metabolito activo de quetiapina, N-

ALEJANDRO SARAFIOGLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



desalquil quetiapina (norquetiapina), actúa de forma similar sobre los receptores D_2 , pero presenta una mayor actividad sobre los receptores $5HT_{2A}$ que quetiapina.

FARMACODINAMIA:

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

FARMACOCINÉTICA:

Absorción: luego de la administración oral, quetiapina se absorbe rápidamente. La C_{max} se alcanza, en promedio, luego de 1,5 horas de la toma. La administración de quetiapina con los alimentos incrementa la C_{max} y el ABC aproximadamente un 25% y 15%, respectivamente.

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

La farmacocinética después de la administración de dosis múltiples de quetiapina es proporcional a la dosis, dentro del rango de dosis propuesto, y su acumulación es predecible en el régimen de dosis múltiple. La concentración en el estado estacionario se alcanza dentro de los 2 días posteriores al inicio del tratamiento.

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

Eliminación: luego de la administración de una dosis oral única de ^{14}C -quetiapina, aproximadamente el 73% y el 20% de la radioactividad administrada se recuperó en orina y heces respectivamente. Menos del 1% de la dosis administrada fue excretada sin cambios, indicando que la droga es altamente metabolizada. La vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 6 horas.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: el clearance oral promedio de quetiapina disminuyó aproximadamente un 25% en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina 10-30 ml/min/1,73 m²) pero la concentración plasmática se mantuvo dentro del rango de concentraciones observado en voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática: luego de la administración de quetiapina a un pequeño número de pacientes con insuficiencia hepática (n=8), su clearance disminuyó aproximadamente un 30%, en comparación con voluntarios sanos. En 2 de los 8 pacientes, el ABC y la C_{max} fueron 3 veces mayores, en comparación con voluntarios sanos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): el clearance promedio de quetiapina fue un 40% inferior al



observado en adultos jóvenes.

Pacientes pediátricos (10 a 17 años): en el estado de equilibrio, la farmacocinética de quetiapina en esta población, fue similar a la de los adultos. Sin embargo, cuando se ajusta la dosis en función del peso, el ABC y la C_{max} de quetiapina fueron 41% y 39% menores que en los adultos, respectivamente. Mientras que, la farmacocinética de norquetiapina, fue similar a la de los adultos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Esquizofrenia:

- Tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV), en adultos:

La dosis inicial recomendada es de 50 mg/día, repartidos en dos tomas. La dosis podrá titularse, con incrementos de 25-50 mg dos o tres veces al día, hasta alcanzar la dosis efectiva de 300-400 mg/día al 4° día de tratamiento, administrada en dos o tres tomas diarias.

Ajustes posteriores de la dosis, si se indican, deben realizarse luego de 2 días de tratamiento, puesto que el estado estacionario se alcanza luego de aproximadamente 1-2 días en pacientes típicos. Cuando sea necesario ajustar la dosis, se recomiendan incrementos/reducciones de 25-50 mg, dos veces al día.

El rango de dosis recomendado es de 150-750 mg/día.

Dosis superiores a 750 mg/día no han sido evaluadas en estudios clínicos.

Duración del tratamiento: la eficacia de quetiapina en pacientes adultos con esquizofrenia, fue establecida en tres estudios de 6 semanas de duración. La eficacia de quetiapina a largo plazo, no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios clínicos.

- Tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV), en adolescentes de 13 a 17 años:

La dosis inicial recomendada es de 50 mg/día, repartidos en dos tomas. La dosis podrá incrementarse a 100 mg (en dos tomas diarias) al 2° día y posteriormente, a incrementos de 100 mg/día hasta alcanzar 400 mg (en dos tomas diarias) al 5° día.

El rango de dosis recomendado es de 400-800 mg/día.

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

En función de la respuesta y tolerabilidad del paciente, la dosis diaria puede administrarse en tres tomas diarias.

La eficacia de quetiapina en pacientes adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia, fue establecida en un estudio de 6 semanas de duración.

Trastorno bipolar:

- Tratamiento agudo de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I (DSM IV), como monoterapia o terapia adyuvante con divalproato de sodio o litio, en adultos:

La dosis inicial recomendada es de 100 mg/día, repartidos en dos tomas. La dosis podrá incrementarse a 200 mg/día (en dos tomas diarias) al 2° día y posteriormente, a incrementos de 100 mg/día hasta alcanzar 400 mg (en dos tomas diarias) al 4° día.

El rango de dosis recomendado es de 400-800 mg/día.

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



En función de la respuesta clínica, la dosis podrá titularse, con incrementos no superiores a 200 mg/día, hasta alcanzar la dosis máxima de 800 mg/día al 6° día de tratamiento.

La eficacia de quetiapina en pacientes con episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I, fue establecida en dos estudios de 12 semanas de duración en los cuales se utilizó quetiapina como monoterapia y en un estudio de 3 semanas de duración en el cual se evaluó quetiapina como tratamiento adyuvante con litio o divalproato de sodio.

- Tratamiento agudo de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I (DSM IV), como monoterapia, en niños y adolescentes de 10 a 17 años:

La dosis inicial recomendada es de 50 mg/día, repartidos en dos tomas. La dosis podrá incrementarse a 100 mg (en dos tomas diarias) al 2° día y posteriormente, a incrementos de 100 mg/día hasta alcanzar 400 mg (en dos tomas diarias) al 5° día.

El rango de dosis recomendado es de 400-600 mg/día.

Dosis superiores a 600 mg/día no han sido evaluadas en estudios clínicos.

En función de la respuesta y tolerabilidad del paciente, la dosis diaria puede administrarse en tres tomas diarias.

La eficacia de quetiapina en niños y adolescentes de 10 a 17 años con episodios maníacos asociados al trastorno bipolar I, como monoterapia, fue establecida en un estudio de 3 semanas de duración.

- Tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados al trastorno bipolar I y II (DSM IV), como monoterapia, en adultos:

El producto debe administrarse en una única toma antes de acostarse.

La dosis inicial recomendada es de 50 mg/día, en una única toma antes de acostarse. La dosis podrá incrementarse a 100 mg al 2° día y posteriormente, a incrementos de 100 mg/día hasta alcanzar 300 mg al 4° día.

La dosis recomendada es de 300 mg/día.

Dosis superiores a 300 mg/día no han sido evaluadas en estudios clínicos.

La eficacia del tratamiento fue establecida en un estudio de 8 semanas de duración en pacientes con trastorno bipolar I o II.

- Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I, como terapia adyuvante con divalproato de sodio o litio, en adultos:

Generalmente en la etapa de mantenimiento, los pacientes que respondan adecuadamente al tratamiento agudo del trastorno bipolar con quetiapina, continúan con la misma dosis administrada.

El rango de dosis recomendado es de 400-800 mg/día repartidos en dos tomas, como terapia adyuvante con divalproato de sodio o litio, dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad individual del paciente.

Dosis superiores a 800 mg no han sido evaluadas.

La eficacia de quetiapina, como terapia adyuvante con divalproato de sodio o litio para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar ha sido establecida en dos estudios, mientras que, como monoterapia, no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios clínicos.



Situaciones posológicas particulares:

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

Insuficiencia hepática: se recomienda una dosis inicial de 25 mg/día. En función de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, la dosis puede incrementarse, de a 25-50 mg/día, hasta alcanzar la dosis efectiva.

Insuficiencia renal: no se requiere un ajuste de la dosis en estos pacientes.

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

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

Reiniciación del tratamiento en pacientes previamente tratados con quetiapina: no hay datos específicos que determinen como reiniciar el tratamiento. En pacientes que discontinuaron el tratamiento por un período menor a una semana, es posible que no se requiera una titulación de la dosis y que sea posible reiniciar el tratamiento con la dosis de mantenimiento previamente administrada. En pacientes que discontinuaron el tratamiento por un período mayor a una semana, probablemente no se requiera una titulación de la dosis.

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

Modo de administración:

Los comprimidos pueden administrarse con o fuera de las comidas.

CONTRAINDICACIONES



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

ADVERTENCIAS

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

La administración de quetiapina no está aprobada para el tratamiento de los pacientes con psicosis relacionada a demencia.

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

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

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

Se deberá discontinuar el cambio del régimen terapéutico, incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación, en pacientes que experimenten depresión persistente o síntomas que puedan ser precursores de un empeoramiento de la depresión o la aparición de suicidabilidad, especialmente si estos síntomas son severos, de comienzo abrupto o no formaban parte de la sintomatología del paciente.



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

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

Evaluación del paciente en busca de trastorno bipolar: un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial de un trastorno bipolar. En términos generales se considera (aunque no se ha establecido mediante estudios controlados) que el tratamiento de tal episodio con un antidepresivo como monoterapia puede aumentar la posibilidad de precipitación de un episodio maníaco/mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa tal conversión. Por este motivo, antes de iniciar un tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser examinados adecuadamente para determinar si están en situación de riesgo de un trastorno bipolar (historia clínica psiquiátrica detallada, que incluya antecedentes familiares de suicidio, bipolaridad y depresión).

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

La administración de quetiapina no está aprobada para el tratamiento de los pacientes con psicosis relacionada a demencia.

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

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

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

Cambios metabólicos: el tratamiento con antipsicóticos atípicos se ha asociado con cambios metabólicos que incluyen: hiperglucemia y diabetes mellitus, dislipidemia, aumento de peso corporal.



Hiperglucemia y diabetes mellitus:

Adultos: en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina, se ha reportado hiperglucemia y, en algunos casos, cetoacidosis, coma hiperosmolar y muerte. Estudios epidemiológicos sugieren un incremento de la incidencia de hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. En consecuencia, pacientes con diabetes mellitus tratados con antipsicóticos deben ser regularmente monitoreados en busca de fallas en el control de la glucemia. En pacientes que presentan factores de riesgo de diabetes mellitus (como obesidad, antecedentes familiares) se deberá controlar la glucemia en ayunas antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Todos los pacientes deberán ser monitoreados en busca de síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia, y debilidad). Ante la aparición de dichos síntomas deberá controlarse la glucemia en ayunas.

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

Niños y adolescentes: en un estudio clínico controlado con placebo, de 6 semanas de duración en pacientes adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia, se reportó una variación promedio en los niveles de glucemia en ayunas de -0,75 mg/dl para el grupo tratado solo con quetiapina (vs. -1,70 mg/dl del grupo placebo). No se han observado pacientes con niveles de glucosa en sangre ≥ 126 mg/dl.

En un estudio clínico controlado con placebo, de 3 semanas de duración en niños y adolescentes de 10 a 17 años con manía bipolar, se reportó una variación promedio de los niveles de glucemia en ayunas de 3,62 mg/dl para el grupo tratado con quetiapina (vs. -1,17 mg/dl del grupo placebo).

No se han observado pacientes con niveles de glucosa en sangre ≥ 126 mg/dl.

Dislipidemia:

Adultos: en estudios clínicos controlados con placebo en pacientes adultos con esquizofrenia tratados con quetiapina, se reportaron incrementos en los niveles de triglicéridos (≥ 200 mg/dl) en el 22% de los pacientes (vs. 16% del grupo placebo); incrementos en los niveles de colesterol total (≥ 240 mg/dl) en el 18% de los pacientes (vs. 7% del grupo placebo). En pacientes adultos con depresión bipolar tratados con quetiapina, se reportaron incrementos en los niveles de triglicéridos en el 14% de los pacientes (vs. 9% del grupo placebo) e incrementos en los niveles de colesterol total en el 9% de los pacientes (vs. 6% del grupo placebo).

Niños y adolescentes: en estudios clínicos controlados con placebo en adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia tratados con quetiapina, se reportaron incrementos en los niveles de triglicéridos (≥ 150 mg/dl) en el 17% de los pacientes (vs. 8% del grupo placebo) y un aumento en los niveles de colesterol total (≥ 200 mg/dl) en el 12% de los pacientes (vs. 2% del grupo placebo).

En niños y adolescentes de 10 a 17 años con manía bipolar, se reportaron aumentos de los niveles de triglicéridos (≥ 150 mg/dl) en el 22% de los pacientes (vs. 13% del grupo placebo), un aumento de los niveles de colesterol total (≥ 200 mg/dl) en el 10% de los pacientes (vs. 3% del grupo placebo), aumento de los niveles de LDL-colesterol (≥ 130 mg/dl) en el 8% de los pacientes (vs. 5% del grupo placebo) y

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



disminución de los niveles de HDL-colesterol (≤ 40 mg/dl) en el 10% de los pacientes (vs. 7% del grupo placebo).

Aumento de peso:

Adultos: en estudios clínicos controlados con placebo en pacientes adultos con esquizofrenia tratados con quetiapina, se reportó un incremento del peso corporal $\geq 7\%$ en el 23% de los pacientes (vs. 6% del grupo placebo). Asimismo, se observó una incidencia menor de dicho secundarismo entre los pacientes con manía bipolar, o depresión bipolar tratados con quetiapina, con respecto a placebo.

Niños y adolescentes: en estudios clínicos controlados con placebo en adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia tratados con quetiapina, se reportó un incremento del peso corporal $\geq 7\%$ en el 21% de los pacientes (vs. 7% del grupo placebo). En estudios clínicos controlados con placebo en niños y adolescentes de 10 a 17 años con manía bipolar tratados con quetiapina, se reportó un incremento del peso corporal $\geq 7\%$ en el 12% de los pacientes (vs. 0% del grupo placebo).

En niños y adolescentes tratados con quetiapina para cualquier indicación, se debe realizar el control del peso corporal, vs. el peso esperado para un crecimiento normal.

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

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

La disquinesia tardía, puede remitir parcial o totalmente, con la discontinuación del antipsicótico. Los antipsicóticos por sí mismos, pueden suprimir o atenuar los signos y síntomas de este síndrome y, por lo tanto, enmascarar el proceso subyacente. El efecto que tiene la supresión sintomática sobre el curso del síndrome a largo plazo es desconocido.

Quetiapina debe prescribirse de manera tal de minimizar el riesgo de aparición de disquinesia tardía.

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

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

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

PRECAUCIONES

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siliardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



Hipotensión ortostática: quetiapina puede inducir una hipotensión ortostática asociada con mareo, taquicardia, y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período de titulación de la dosis, probablemente debido a sus propiedades antagonistas α_1 -adrenérgicas. En estudios clínicos, se ha reportado síncope en el 1% (vs. 0,2% del grupo placebo) de los pacientes tratados con quetiapina.

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

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

Caídas: el tratamiento con drogas antipsicóticas atípicas, incluyendo quetiapina, puede causar somnolencia, hipotensión postural, inestabilidad motora y sensorial que pueden provocar caídas y, consecuentemente, fracturas y otros traumatismos. En caso de pacientes con otras enfermedades, condiciones o tratamientos concomitantes que puedan exacerbar estos efectos, se debe evaluar el riesgo de padecer caídas al iniciar el tratamiento con antipsicóticos y, periódicamente, en pacientes con terapia a largo plazo.

Aumento de la presión arterial (en niños y adolescentes): en estudios controlados con placebo en niños y adolescentes con esquizofrenia (13 a 17 años; 6 semanas de duración) o con manía bipolar (10 a 17 años; 3 semanas de duración) tratados con quetiapina, se reportaron variaciones en la presión sistólica sanguínea (≥ 20 mmHg) en el 15,2% de los pacientes (vs. 5,5% del grupo placebo) y variaciones en la presión diastólica sanguínea (≥ 10 mmHg) en el 40,6% de los pacientes (vs. 24,5% del grupo placebo). Se recomienda realizar un control de la presión sanguínea al inicio y periódicamente durante el tratamiento con quetiapina.

Cardiomiopatía y miocarditis: en estudios clínicos de postcomercialización, se han notificado casos de cardiomiopatía y miocarditis. Por lo tanto, en pacientes con sospecha de cardiomiopatía o miocarditis, se debe considerar la suspensión del tratamiento con quetiapina.

Reacciones adversas cutáneas graves: durante el tratamiento con quetiapina, se han notificado muy raramente, reacciones adversas cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, eritema multiforme y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pudiendo ser peligrosas para la vida o ser mortales. Estas reacciones se presentan comúnmente con uno o más de los siguientes síntomas: erupción cutánea extensa que puede ser prurítica o asociada con pústulas, dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia o neutrofilia. La mayoría de estas reacciones pueden producirse dentro de las 4 semanas de iniciado el tratamiento con quetiapina; mientras que DRESS puede producirse dentro de las 6 semanas de iniciado el mismo. Si aparecen síntomas o signos sugerentes de estas reacciones cutáneas graves, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con quetiapina y se debe considerar un tratamiento alternativo.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis: en asociación con el uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina, se ha reportado leucopenia, neutropenia y agranulocitosis (incluyendo casos fatales), aún en

ALEJANDRO SARAFOGLIO

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



pacientes sin factores de riesgo preexistentes. En pacientes que presenten infección (en especial en aquellos sin factores de riesgo preexistentes) o en aquellos que presenten fiebre sin causa, se debe considerar la posibilidad de neutropenia.

Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen un bajo recuento leucocitario preexistente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. En estos pacientes se recomienda monitorear frecuentemente el recuento leucocitario durante los primeros meses de tratamiento con quetiapina y la discontinuación del mismo ante los primeros signos de una disminución del recuento leucocitario sin otra causa aparente.

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

Cataratas: en estudios de administración crónica de quetiapina en perros, se observó desarrollo de cataratas. También se han observado alteraciones del cristalino en pacientes adultos, niños y adolescentes bajo tratamiento prolongado, pero no se ha establecido una relación causal con el uso de quetiapina. Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad de alteraciones del cristalino. Por lo tanto, se recomienda un examen del cristalino con métodos adecuados, para detectar la formación de cataratas (como examen con lámpara con hendidura u otros métodos con sensibilidad adecuada) al comienzo del tratamiento y cada 6 meses en caso de tratamiento prolongado.

Prolongación del intervalo QT: en estudios clínicos, el incremento persistente en el intervalo QT no se asoció con el tratamiento con quetiapina. Sin embargo, en la experiencia postcomercialización, se han reportado casos de prolongación del intervalo QT en pacientes con sobredosis de quetiapina, en pacientes con enfermedades concomitantes y en pacientes que estaban bajo tratamiento con medicamentos que causan desequilibrio electrolítico o aumentos en el intervalo QT.

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

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

Convulsiones: en estudios clínicos, se observaron convulsiones en el 0,5% de los pacientes tratados con quetiapina (vs. 0,2% del grupo placebo).

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



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

Hipotiroidismo:

Adultos: en estudios clínicos, se reportó un descenso de aproximadamente un 20% de los niveles de tiroxina (T₄) libre y total durante la administración de la dosis máxima terapéutica. Dicha reducción fue dosis-dependiente, alcanzó su nivel máximo durante las primeras 6 semanas del tratamiento manteniéndose sin cambios durante el tratamiento a largo plazo. En casi la totalidad de los casos, la discontinuación del tratamiento con quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre los niveles de T₄ total y T₄ libre, independientemente de la duración de tal tratamiento.

Se desconoce el mecanismo por el cual quetiapina afecta el eje tiroideo. Por lo tanto, se recomienda realizar un seguimiento de los valores de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y T₄ al inicio del tratamiento y luego periódicamente durante el mismo.

En estudios clínicos, en pacientes con manía tratados con quetiapina en combinación con litio o con divalproato, el 12% de los pacientes presentaron incrementos en los niveles de TSH (vs. 7% del grupo placebo) y de estos pacientes el 0,02% presentaba simultáneamente una disminución en los niveles de T₄ libre (< 0,8 pmol/litro).

Mientras que en pacientes tratados solo con quetiapina, el 0,7% presentó incrementos en los niveles de TSH, teniendo alguno de ellos que reemplazar la terapia tiroidea.

Niños y adolescentes: en estudios clínicos controlados con placebo en niños y adolescentes con esquizofrenia (13 a 17 años; 6 semanas de duración) o con manía bipolar (10 a 17 años; 3 semanas de duración) tratados con quetiapina, se reportaron incrementos en los niveles de TSH en el 2,9% de los pacientes (vs. 0,7% del grupo placebo) y una disminución de tiroxina total en el 2,8% de los pacientes (vs. 0% del grupo placebo). De los pacientes tratados con quetiapina que experimentaron variaciones en los niveles de TSH, un paciente experimentó simultáneamente disminución en los niveles de T₄ libre al final del tratamiento.

Hiperprolactinemia:

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

Niños y adolescentes: en estudios clínicos controlados con placebo en niños y adolescentes con esquizofrenia (13 a 17 años; 6 semanas de duración) o con manía bipolar (10 a 17 años; 3 semanas de duración) tratados con quetiapina, se reportaron cambios en los niveles de prolactina (> 20 µg/litro en hombres y >26 µg/litro en mujeres) en el 13,4% de los hombres (vs. 4,0% del grupo placebo) y en el 8,7% de las mujeres (vs. 0% del grupo placebo).

Al igual que otros antagonistas de los receptores D₂, quetiapina incrementa los niveles de prolactina en algunos pacientes y dicha elevación puede persistir durante la administración crónica. La hiperprolactinemia, independientemente de la etiología, puede suprimir a la hormona liberadora de

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



gonadotropina (GnRH) hipotalámica, resultando en una reducción de la secreción de gonadotropina hipofisaria, lo cual inhibe la función reproductiva al afectar la esteroidogénesis gonadal en pacientes de ambos sexos.

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

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

Efectos sobre la capacidad cognitiva o motora: se ha reportado somnolencia en asociación con el uso de quetiapina, especialmente durante el 3° - 5° día de la fase inicial de titulación. Dado que quetiapina tiene el potencial de disminuir la capacidad psicomotora, los pacientes deberán abstenerse de operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles, hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco. La somnolencia puede provocar caídas.

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

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

Efectos anticolinérgicos (antimuscarínicos): debido a que norquetiapina tiene afinidad, de moderada a alta, por varios subtipos de receptores muscarínicos, pueden presentarse reacciones adversas que reflejan efectos anticolinérgicos cuando se utiliza quetiapina concomitantemente con otros medicamentos anticolinérgicos y en casos de sobredosis.

La reacción adversa más frecuentemente reportada en pacientes tratados con quetiapina fue constipación, siendo un factor de riesgo para una obstrucción intestinal. Se han reportado casos de obstrucción intestinal (incluyendo casos fatales), en pacientes tratados con quetiapina en combinación con otros medicamentos que disminuyen la motilidad intestinal.

Se recomienda tener precaución durante el uso de quetiapina en pacientes con diagnóstico actual o antecedentes de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, estreñimiento o aumento

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



de presión intraocular.

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

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

Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos: no se ha establecido la eficacia ni la seguridad en niños menores de 13 años con esquizofrenia. Tampoco se ha establecido la seguridad ni la eficacia en niños menores de 10 años con manía bipolar.

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

Embarazo: neonatos expuestos a antipsicóticos, incluyendo quetiapina, durante el tercer trimestre de embarazo están en riesgo de presentar síntomas extrapiramidales y/o abstinencia después del parto (como agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, distrés respiratorio y trastorno en la alimentación). La gravedad de estas complicaciones fue variada; en algunos casos los síntomas fueron autolimitados, mientras que en otros los neonatos necesitaron internación en terapia intensiva y hospitalización prolongada. La experimentación en ratas y conejos con dosis de hasta 2,4 veces la dosis máxima recomendada en humanos, no ha demostrado efectos teratogénicos. Sin embargo, se observó una disminución del peso corporal fetal, un retraso en las osificaciones y un incremento en la incidencia de anomalías leves del tejido blando. En un estudio preliminar de reproducción peri-postnatal se observó un incremento en la muerte fetal y de las crías y una disminución del peso promedio de las crías con dosis de hasta 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos.

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

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

Interacciones medicamentosas:

ALEJANDRO SARAFOGLU

Efecto de otras drogas sobre quetiapina:

Apoderado

Leonardo Siliardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



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

Drogas inhibidoras de CYP3A4: la coadministración de ketoconazol (200 mg, una vez al día, durante 4 días), un potente inhibidor de CYP3A4, redujo el clearance oral de quetiapina un 84%, resultando en un incremento de 6,2 veces del ABC de quetiapina.

Se recomienda tener precaución durante la administración concomitante de quetiapina y otros inhibidores de CYP3A4 (como itraconazol, indinavir, ritonavir, nefazodona).

Drogas inductoras de CYP3A4: durante la administración concomitante de quetiapina (250 mg, tres veces al día) y fenitoína (100 mg, tres veces al día) se observó un incremento de cinco veces en el clearance oral promedio de quetiapina. En consecuencia, pacientes tratados con quetiapina y fenitoína u otros inductores enzimáticos (como carbamazepina, rifampicina, avasimibe, hierba de San Juan) pueden requerir un incremento de la dosis de quetiapina, necesaria para mantener el control de los síntomas de esquizofrenia. Se recomienda tener precaución durante el reemplazo de un inductor enzimático por otra droga no inductora (como valproato de sodio).

Efecto de quetiapina sobre otras drogas:

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

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

Estudios de interacción droga-droga:

Estudios in vitro del efecto de otros fármacos sobre la farmacocinética de quetiapina:

Divalproato: la administración concomitante de quetiapina (150 mg, dos veces al día) y divalproato (500 mg, dos veces al día) incrementó un 17% la C_{max} promedio de quetiapina en el estado estacionario. Asimismo, se observó una reducción del 10-12 % en la C_{max} promedio y en el ABC de ácido valproico total y libre en el estado estacionario. No se observó efecto sobre la absorción o el clearance oral promedio de quetiapina.

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

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

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

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

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

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



Antipirina: la administración concomitante de quetiapina (250 mg, tres veces al día) con antipirina (1 g, en dosis única) no tuvo efectos sobre el clearance de antipirina ni sobre la recuperación urinaria de sus metabolitos.

REACCIONES ADVERSAS

Adultos:

La seguridad de quetiapina ha sido evaluada en estudios clínicos, en 4300 pacientes adultos con esquizofrenia, depresión bipolar, manía bipolar (como monoterapia o terapia adyuvante) y para el mantenimiento del trastorno bipolar (como terapia adyuvante).

Reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento:

De los pacientes con esquizofrenia tratados con quetiapina, el 4% (vs. el 3% del grupo placebo) discontinuó el tratamiento a causa de reacciones adversas. Somnolencia e hipotensión con una incidencia del 0,8% (vs. 0% del grupo placebo) y 0,4% (vs. 0% del grupo placebo), respectivamente, fueron consideradas relacionadas con la droga.

De los pacientes con manía bipolar tratados solo con quetiapina, el 5,7% (vs. el 5,1% del grupo placebo) discontinuó el tratamiento.

De los pacientes con manía bipolar tratados con quetiapina como terapia adyuvante, el 3,6% (vs. el 5,9% del grupo placebo) discontinuó el tratamiento.

De los pacientes con depresión bipolar, discontinuaron el tratamiento a causa de reacciones adversas, el 12,3% de los pacientes tratados con 300 mg de quetiapina y el 19,0% de los pacientes tratados con 600 mg de quetiapina (vs. el 5,2% del grupo placebo).

Reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos:

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas con el uso de quetiapina como monoterapia (con una frecuencia $\geq 5\%$ y al menos dos veces superior al placebo), en pacientes con esquizofrenia o con manía bipolar, fueron: somnolencia (18%), mareo (11%), sequedad bucal (9%), constipación (8%), incremento de ALT (5%), aumento de peso (5%), dispepsia (5%).

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas con el uso de quetiapina como tratamiento adyuvante (con una frecuencia $\geq 5\%$ y al menos dos veces superior al placebo), en pacientes con manía bipolar, fueron: somnolencia (34%), sequedad bucal (19%), astenia (10%), constipación (10%), dolor abdominal (7%), hipotensión postural (7%), faringitis (6%), aumento de peso (6%).

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas con el uso de quetiapina (con una frecuencia $\geq 5\%$ y al menos dos veces superior al placebo), en pacientes con depresión bipolar, fueron: somnolencia (57%), sequedad bucal (44%), mareo (18%), constipación (10%), letargo (5%).

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

	Esquizofrenia	Manía Bipolar		Depresión Bipolar
		Monoterapia	Tratamiento adyuvante	
Cardiovasculares	taquicardia, hipotensión postural	taquicardia, hipotensión postural,	hipotensión postural, hipotensión.	hipotensión ortostática,

ALEJANDRO GARA, CGL

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



			hipertensión, taquicardia	palpitaciones
<i>Gastrointestinales</i>	sequedad bucal, constipación, vómitos, dispepsia, gastroenteritis, dolor abdominal, cardiomiopatía, miocarditis* ¹	sequedad bucal, constipación, vómitos, dispepsia, gastroenteritis, dolor abdominal, cardiomiopatía, miocarditis* ¹	sequedad bucal, constipación, dolor abdominal, dispepsia, cardiomiopatía, miocarditis* ¹	sequedad bucal, constipación, dispepsia, vómitos, reflujo gastroesofágico, disfagia, cardiomiopatía, miocarditis* ¹
<i>Respiratorias</i>	faringitis, rinitis	faringitis, rinitis	faringitis, rinitis, sinusitis	congestión nasal, tos, congestión sinusal
<i>Renales</i>			infección del tracto urinario	
<i>Dermatológicas</i>	rash, vasculitis cutánea* ¹	rash, vasculitis cutánea* ¹	vasculitis cutánea* ¹	vasculitis cutánea* ¹
<i>Sensoriales</i>	ambliopía	ambliopía	ambliopía	visión borrosa
<i>Metabólicas y nutricionales</i>	aumento de peso, incremento de la ALT, incremento de la AST	aumento de peso, incremento de la ALT, incremento de la AST	aumento de peso, edema periférico, alteración en los niveles hormonales, incremento del apetito, hipotiroidismo	incremento del apetito, aumento de peso
<i>Músculo-esqueléticas</i>	dolor de espalda	dolor de espalda	dolor de espalda,	artralgia, dolor en las extremidades
<i>Neurológicas</i>	somnolencia, mareo	somnolencia, mareo	somnolencia, mareo, temblor, hipertonía, disartria, letargo, incoordinación, ataxia	somnolencia, mareo, letargo, acatisia, parestesia, desórdenes extrapiramidales disartria, hipersomnia, temblor, trastornos del equilibrio, síndrome de las piernas inquietas, hipoestesia
<i>Psiquiátricas</i>	agitación, ansiedad	agitación, ansiedad	agitación, depresión, pensamientos anormales, ansiedad	irritabilidad, sueños anormales
<i>Otras</i>	cefalea, dolor, astenia, fiebre	cefalea, dolor, astenia, fiebre	cefalea, astenia, infección, fiebre, sudoración	fatiga, astenia

*¹ Reacciones adversas notificadas con frecuencia no conocida durante la experiencia postcomercialización.

Reacciones adversas dosis dependientes: estudios clínicos comparativos con dosis de quetiapina de 75, 150, 300, 600 y 750 mg/día o placebo en el tratamiento de la esquizofrenia revelan una dependencia con la dosis de las siguientes reacciones adversas: dispepsia, dolor abdominal, y aumento de peso.

Otras reacciones adversas reportadas fueron: pesadillas, reacciones de hipersensibilidad, elevación de la creatinfosfoquinasa en el suero (no asociado con SNM), galactorrea, bradicardia (que puede ocurrir cerca del inicio del tratamiento y estar asociada con hipotensión y/o síncope), disminución de las plaquetas, sonambulismo, elevación de los niveles de la gamma-GT, hipotermia, disnea, eosinofilia, retención urinaria, obstrucción intestinal, priapismo.

Síntomas extrapiramidales:

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



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

En estudios controlados con placebo, la incidencia de síntomas extrapiramidales en el grupo de pacientes con esquizofrenia o con manía bipolar tratados con quetiapina fue comparable a la del grupo que recibió placebo.

En pacientes con depresión bipolar tratados con dosis de 300 a 600 mg/día de quetiapina, la incidencia de síntomas extrapiramidales fue del 12% (vs. el 6% del grupo placebo). En estos estudios, la incidencia de reacciones adversas individuales (como acatisia, trastornos extrapiramidales, temblor, disquinesia, distonía, inquietud, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotora, rigidez muscular) fue por lo general baja y no excedió el 4% para todas las dosis.

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

Cambios en los parámetros de laboratorio:

Recuento de neutrófilos: en estudios clínicos controlados con quetiapina en monoterapia, la incidencia de al menos un caso de recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9$ /litro en pacientes con recuento de neutrófilos normal, fue de 0,3% en los pacientes tratados con quetiapina (vs. 0,1% del grupo placebo) (véase PRECAUCIONES).

Elevación de transaminasas: se reportaron elevaciones asintomáticas, transitorias y reversibles de las transaminasas (principalmente ALT). En estudios clínicos controlados con placebo de 3 a 6 semanas de duración, se observaron elevaciones de transaminasas > 3 veces el límite superior del rango de referencia normal en el 6% de los pacientes adultos con esquizofrenia tratados con quetiapina (vs. el 1% del grupo placebo). En estudios clínicos controlados con placebo de 3 a 12 semanas de duración, se observaron elevaciones de transaminasas > 3 veces el límite superior del rango de referencia normal en el 1% de los pacientes adultos con manía bipolar aguda tratados con quetiapina (vs. el 1% del grupo placebo).

Estas elevaciones de las enzimas hepáticas se observaron generalmente dentro de las primeras tres semanas de tratamiento, retornando luego a sus valores basales.

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

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

Apoderado

Alejandro Sarafoglu
Alejandro Sarafoglu
Co-Director Técnico
M.N. 13478



Cambios en el ECG: en estudios clínicos placebo controlados no se ha observado cambios significativos en el ECG en pacientes tratados con quetiapina, en comparación con placebo. Sin embargo, el tratamiento con quetiapina se asoció con taquicardia y un incremento promedio de la frecuencia cardíaca de 7 latidos/minuto (vs. 1 latido/minuto con placebo). Esta leve tendencia para inducir taquicardia puede relacionarse con el potencial de quetiapina de inducir cambios ortostáticos.

Niños y adolescentes (10 a 17 años):

La seguridad de quetiapina ha sido evaluada en estudios clínicos en 670 pacientes adolescentes (de 13 a 17 años) con esquizofrenia y en 390 niños y adolescentes (de 10 a 17 años) para el tratamiento agudo de manía bipolar.

Reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento:

Esquizofrenia (adolescentes de 13 a 17 años): somnolencia fue la reacción adversa observada (con una incidencia $\geq 2\%$) en el 8,2% de los pacientes (vs. el 2,7% del grupo placebo).

Manía bipolar I (niños y adolescentes de 10 a 17 años): somnolencia y fatiga fueron las reacciones adversas observadas (con una incidencia $\geq 2\%$) en el 11,4% de los pacientes (vs. el 4,4% del grupo placebo).

Reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos:

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de quetiapina (con una incidencia $\geq 5\%$ y al menos dos veces superior a placebo), en pacientes adolescentes con esquizofrenia fueron: somnolencia (34%), mareo (12%), sequedad bucal (7%), taquicardia (7%). Otras reacciones adversas que se han observado con una incidencia $\geq 2\%$ fueron: irritabilidad, artralgia, astenia, dolor de espalda, disnea, dolor abdominal, anorexia, abscesos dentarios, disquinesia, epistaxis, rigidez muscular.

Las reacciones adversas potencialmente relacionadas con la dosis (observadas con mayor frecuencia con dosis de 800 mg en comparación con dosis de 400 mg) fueron: mareo (15% vs. 8%), sequedad bucal (10% vs. 4%) y taquicardia (11% vs. 6%).

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en asociación con el uso de quetiapina (con una incidencia $\geq 5\%$ y al menos dos veces superior a placebo), en niños y adolescentes con manía bipolar fueron: somnolencia (53%), mareo (18%), fatiga (11%), aumento de apetito (9%), náuseas (8%), vómitos (8%), taquicardia (7%), sequedad bucal (7%), aumento de peso (6%). Otras reacciones adversas observadas con una frecuencia $\geq 2\%$ fueron: congestión nasal, irritabilidad, pirexia, agresividad, rigidez muscular, acné, artralgia, letargo, palidez, malestar estomacal, síncope, visión borrosa, constipación, dolor de oído, parestesia, congestión sinusal, sed. Las reacciones adversas potencialmente relacionadas con la dosis (observadas con mayor frecuencia con dosis de 600 mg en comparación con dosis de 400 mg) fueron: somnolencia (57% vs. 50%), náuseas (10% vs. 6%) y taquicardia (9% vs. 6%).

Síntomas extrapiramidales: en estudios controlados con placebo, la incidencia de síntomas extrapiramidales en pacientes adolescentes con esquizofrenia tratados solo con quetiapina fue del 12,9% (vs. el 5,3% del grupo placebo), la incidencia de reacciones adversas individuales (como acatisia, temblor, trastornos extrapiramidales, hipoquinesia, inquietud, hiperactividad psicomotriz, rigidez muscular, disquinesia) fue por lo general baja y no superó el 4,1% para ningún grupo de tratamiento.

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Leonardo Silligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



En estudios controlados con placebo, la incidencia de síntomas extrapiramidales en niños y adolescentes con manía bipolar tratados solo con quetiapina fue del 3,6% (vs 1,1% del grupo placebo); la incidencia de reacciones adversas individuales (como acatisia, parkinsonismo, otros eventos extrapiramidales) fue por lo general baja.

Cambios en (ECG): en un estudio clínico de 6 semanas de duración en adolescentes de 13 a 17 años con esquizofrenia, se observaron aumentos en la frecuencia cardíaca (>110 latidos/minuto) en el 5,2% de los pacientes tratados con 400 mg de quetiapina y en el 8,5% de los pacientes tratados con 800 mg de quetiapina (vs. el 0% del grupo placebo). Los aumentos promedio de la frecuencia cardíaca fueron de 3,8 latidos/minuto y 11,2 latidos/minuto para los pacientes tratados con 400 y 800 mg, respectivamente (vs. 3,3 latidos/minuto en el grupo placebo).

En un estudio clínico de 3 semanas de duración en niños y adolescentes de 10 a 17 años con manía bipolar aguda, se observaron aumentos en la frecuencia cardíaca (>110 latidos/minuto) en el 1,1% de los pacientes tratados con 400 mg de quetiapina y en el 4,7% de los pacientes tratados con 600 mg de quetiapina (vs. el 0% del grupo placebo). Los aumentos promedio de la frecuencia cardíaca fueron de 12,8 latidos/minuto y 13,4 latidos/minuto para los pacientes tratados con 400 y 600 mg, respectivamente (vs. 1,7 latidos/minuto en el grupo placebo).

Reportes de postcomercialización: debido a que estas reacciones adversas fueron reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar la frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga. Las reacciones adversas reportadas fueron: reacción anafiláctica, cardiomiopatía, reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hiponatremia, miocarditis, enuresis nocturna, pancreatitis, amnesia retrograda, rabiomiolisis, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, disminución del recuento plaquetario, reacciones hepáticas serias (como hepatitis, necrosis hepática, falla hepática), agranulocitosis, obstrucción intestinal, íleo, isquemia de colon, apnea del sueño, retención urinaria, pustulosis exantemática generalizada aguda.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

En general, los signos y síntomas reportados correspondieron a una exacerbación de los efectos farmacológicos: somnolencia y sedación, taquicardia, hipotensión y toxicidad anticolinérgica (incluyendo coma y delirio).

Pacientes con enfermedad cardiovascular severa preexistente pueden presentar un mayor riesgo de padecer los efectos de una sobredosis. Se reportó un caso de sobredosis de 9600 mg que se asoció con hipopotasemia y bloqueo cardíaco de primer grado.

En la experiencia de postcomercialización, se reportaron casos de sobredosis con quetiapina que resultaron en prolongación del intervalo QT.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



BALIARDA S.A.

Tratamiento sintomático: en caso de una sobredosificación aguda, se debe establecer y mantener una vía aérea permeable. Asegurar una adecuada oxigenación y ventilación.

Deberá efectuarse un monitoreo electrocardiográfico continuo a fin de detectar arritmias.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247/6666.

PRESENTACIÓN

BIATRIX 25: envases conteniendo 10, 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos redondos, bicóncavos, color rosado claro.

BIATRIX 50: envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos redondos, biconvexos, color rosado.

BIATRIX 100: envases conteniendo 10, 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos redondos, bicóncavos, color amarillo.

BIATRIX 200: envases conteniendo 10, 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos redondos, bicóncavos, color blanco.

BIATRIX 300: envases conteniendo 10, 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

Comprimidos redondos, color celeste claro.

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

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.276

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

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

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Leonardo Siligardi
Co-Director Técnico
M.N. 13478



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-27947148- BALIARDA - Prospecto Compr Recub - Certificado N53.276

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.26 19:33:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.26 19:33:17 -03:00