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

DISPOSICIÓN Nº 1614

BUENOS AIRES, 19 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000950-12-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada QUETIAZIC / QUETIAPINA FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, QUETIAPINA FUMARATO 25 mg; 100 mg; 200 mg; 300 mg, aprobada por Certificado Nº 49.836.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

DISPOSICIÓN Nº 1614

Que a fojas 224 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada QUETIAZIC / QUETIAPINA FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, QUETIAPINA FUMARATO 25 mg; 100 mg; 200 mg; 300 mg, aprobada por Certificado Nº 49.836 y Disposición Nº 4480/01, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 144 a 221.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4480/01 los prospectos autorizados por las fojas 144 a 169, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

DISPOSICIÓN Nº 1614

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 49.836 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-000950-12-8

DISPOSICIÓN Nº 1614

nc

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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 1614 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 49.836 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: QUETIAZIC / QUETIAPINA FUMARATO,

Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, QUETIAPINA FUMARATO 25 mg; 100 mg; 200 mg; 300 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4480/01.-

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2259/11.-	Prospectos de fs. 144 a 221, corresponde desglosar de fs. 144 a 169.-

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

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MONTE VERDE S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 49.836 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 19 MAR 2012 del mes de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-000950-12-8

DISPOSICIÓN Nº 1614

nc

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

1614

A.N.M.A.T. FOLIO 144 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

QUETIAZIC
QUETIAPINA
Comprimidos recubiertos 25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg

Industria Argentina — Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 25 mg contiene:

Quetiapina fumarato	28,78 mg
(Equivalentes a quetiapina base	25,00 mg)
Fosfato dibásico de calcio	30,00 mg
Povidona	4,00 mg
Celulosa microcristalina	15,00 mg
Almidón glicolato sódico	5,00 mg
Lactosa	15,72 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
Opadry II	3,00 mg
Óxido de hierro rojo	0,03 mg

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Quetiapina fumarato	115,12 mg
(Equivalentes a quetiapina base	100,00 mg)
Fosfato dibásico de calcio	60,00 mg
Povidona	10,00 mg
Celulosa microcristalina	25,00 mg
Almidón glicolato sódico	12,00 mg
Lactosa	24,38 mg
Estearato de magnesio	3,5 mg
Opadry II	7,50 mg
Óxido de hierro amarillo	0,08 mg

Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene:

Quetiapina fumarato	230,24 mg
(Equivalentes a quetiapina base	200,00 mg)
Fosfato dibásico de calcio	120,00 mg
Povidona	20,00 mg
Celulosa microcristalina	50,00 mg
Almidón glicolato sódico	24,00 mg
Lactosa	48,76 mg
Estearato de magnesio	7,0 mg
Opadry II	15,00 mg

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

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

FOLIO 145 MESA DE ENTRADAS

Cada comprimido recubierto de 300 mg contiene:

Quetiapina fumarato	345,400 mg
(Equivalentes a quetiapina base	300,000 mg)
Fosfato dibásico de calcio	180,000 mg
Povidona	30,000 mg
Celulosa microcristalina	75,000 mg
Almidón glicolato de sodio	36,000 mg
Lactosa	73,100 mg
Estearato de magnesio	10,500 mg
Opadry II	22,500 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico.

Código ATC: N05AH04

INDICACIONES:

Esquizofrenia:

- Quetiazic está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV).

Trastorno bipolar:

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

Consideraciones especiales en el tratamiento de la esquizofrenia Pediátrica y trastorno bipolar I (DSM IV):
La esquizofrenia y el trastorno bipolar I pediátricos son trastornos mentales graves, sin embargo, el diagnóstico puede ser difícil. Para la esquizofrenia pediátrica, los perfiles de los síntomas pueden ser variables, y para el trastorno bipolar I, los pacientes pueden tener patrones variables en la periodicidad de la psicosis maníaca o de los síntomas mixtos. Se recomienda que la terapia con medicamentos para la esquizofrenia y el trastorno bipolar pediátricos sea iniciada después de una evaluación diagnóstica completa y se haya realizado una cuidadosa consideración y atención a los riesgos asociados al tratamiento medicamentoso. El tratamiento con medicamentos para la esquizofrenia y el trastorno bipolar pediátrico está indicado como parte de un programa de tratamiento que a menudo incluye intervenciones psicológicas, educativas y sociales.

FARMACOLOGÍA

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

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

FOLIO 146 MESA DE ENTRADAS

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

La quetiapina es un antagonista de múltiples receptores de neurotransmisores en el cerebro; serotonina $5HT_{IA}$ y $5HT_2$ (CI_{50S} = 1268 & 329 nM, respectivamente), histamina H1 (CI_{50} = 30 nM) y receptores adrenérgicos (alfa=1) y (alfa=2) (CI_{50S} = 1268 & 329 nM, respectivamente).

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

Si bien el mecanismo exacto de acción es desconocido, se ha propuesto que la actividad antipsicótica de esta droga es mediada a través de una combinación de antagonismo de dopamina tipo 2 (D2) y de tipo serotonina (5-HT-2). El antagonismo en los receptores distintos a la dopamina y 5HT2 con similares afinidades receptoras puede explicar algunos de los demás efectos de la droga.

La somnolencia observada con esta droga puede ser debida al antagonismo de la quetiapina sobre los receptores H1 y el antagonismo de la quetiapina sobre los receptores adrenérgicos (alfa 1) puede explicar la hipotensión ortostática.

FARMACOCINÉTICA

La actividad de quetiapina fumarato es debida, básicamente, a la droga original. La farmacocinética de dosis múltiples de quetiapina es proporcional a la dosis dentro del rango de la dosis única propuesta y la acumulación de quetiapina es predecible con la dosis múltiple. La eliminación de quetiapina se realiza principalmente por metabolismo hepático con una vida media terminal promedio de alrededor de 6 horas dentro del rango de la dosis clínica propuesta. Las concentraciones de la dosificación estado constante pueden ser alcanzadas en el plazo de dos días después del dosaje.

Absorción: Quetiapina fumarato se absorbe rápidamente después de la administración oral, alcanzando concentraciones plásmaticas pico en 1 ½ horas.

La biodisponibilidad es del 100% con respecto a la solución. La biodisponibilidad de quetiapina es poco afectada por la administración con alimentos, estando los valores Cmax y AUC aumentados en un 25% y 15%, respectivamente.

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

Metabolismo y eliminación: Después de única dosis oral de 14C- quetiapina, menos del 1% de la dosis administrada se excreta como droga inalterada, indicando que la quetiapina es altamente metabolizada. Aproximadamente el 73% y 20% de la dosis fue recuperada en orina y materia fecal, respectivamente.

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

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

FOLIO 147 MESA DE ENTRADAS

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

Subgrupos de población

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

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

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

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

Insuficiencia renal: Los pacientes con insuficiencia severa renal, clearance entre 10-30 ml/min/1,73 m^2 presentaron una excreción oral media disminuida en un 25% respecto de los sujetos normales con clearance > 80 ml/min/1,73 m^2. Debido a que las concentraciones de quetiapina en plasma en los sujetos con insuficiencia renal estaban dentro del rango de concentraciones observadas en sujetos normales que recibieron la misma dosis, el ajuste de dosis no es necesario.

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

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Quetiapina puede ser tomada con o sin alimentos.

Esquizofrenia:

Adultos
Selección de la dosis:
Quetiapina debe ser administrado por lo general con una dosis inicial de 25 mg dos veces al día, con incrementos en la dosis diaria total de 25-50 mg divididos en dos a tres dosis diarias en el segundo y tercer día del tratamiento de acuerdo a la tolerancia, hasta una dosis que oscila entre 300 a 400 mg diarios al 4to. día. Si estuviera indicado, ulteriores ajustes de dosis, pueden realizarse por lo general con intervalos no menores a 2 días, dado que el estado de equilibrio de Quetiapina no sería logrado hasta aproximadamente 1-2 días en el paciente típico.

Si fueran necesarios ajustes de dosis se recomiendan aumentos o disminuciones de las dosis de 25-50 mg 2 veces por día. La mayor parte de la información sobre eficacia de Quetiapina fue obtenida empleando el régimen

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

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

FOLIO 148 MESA DE ENTRADAS

de 3 veces por día, pero en un ensayo controlado 225 mg 2 veces por día también fueron efectivos.

Se demostró la eficacia antipsicótica con una variación de dosis de 150 a 750 mg/día. En un estudio dosis-respuesta, las dosis superiores a 300 mg/día no demostraron que eran más eficaces que la dosis de 300 mg/día. En otros estudios sin embargo las dosis entre 400-500 mg/día parecieron ser necesarias. La seguridad de las dosis superiores a 800 mg/día no han sido evaluadas en estudios clínicos.

Tratamiento de mantenimiento:
La eficacia de quetiapina durante más de 6 semanas, no ha sido evaluada en estudios clínicos controlados. Aunque no existe evidencia disponible para responder a la pregunta de cuánto tiempo los pacientes deben ser tratados con quetiapina, por lo general se recomienda que los pacientes que respondieron continúen más allá de la respuesta aguda, pero con la dosis más baja necesaria para mantener la remisión. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados a fin de determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento.

Adolescentes (13-17 años):
Selección de dosis:
Quetiapina debe administrarse dos veces al día. Sin embargo, en base a la respuesta y la tolerabilidad de quetiapina puede ser administrada tres veces al día cuando sea necesario.

La dosis diaria total durante los primeros cinco días de tratamiento es 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3), 300 mg (día 4) y 400 mg (día 5).
Después del día 5, la dosis se debe ajustar dentro del rango de dosis recomendada de 400 a 800 mg/día en base a respuesta y la tolerabilidad. Los ajustes de la dosis deben ser en incrementos no mayores a 100 mg/día.
Se demostró la eficacia de quetiapina con dosis de 400 mg y 800 mg, sin embargo, en el grupo de 800 mg no se observó ningún beneficio adicional.

Tratamiento de mantenimiento:
La eficacia de quetiapina durante más de 6 semanas, no ha sido evaluada en estudios clínicos controlados. Aunque no existe evidencia disponible para responder a la pregunta de cuánto tiempo los pacientes deben ser tratados con quetiapina, por lo general se recomienda que los pacientes que respondieron continúen más allá de la respuesta aguda, pero con la dosis más baja necesaria para mantener la remisión. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados a fin de determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento.

Trastorno Bipolar

Adultos:

- Tratamiento agudo de los episodios maníacos en el trastorno bipolar I:

Selección de dosis:
Tanto como monoterapia o como terapia adjunta (con litio o divalproex) la Quetiapina debe ser inicialmente administrada 2 veces al día con una dosis total de 100 mg en el primer día del tratamiento. Posteriormente se deben realizar aumentos de a 100 mg/día hasta alcanzar una dosis total de 400

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 149 MESA DE ENTRADAS

mg/día (dividido en dos tomas diarias) al cuarto día de tratamiento. De ser necesario se puede ajustar la dosis hasta alcanzar un máximo de 800 mg/día al sexto día, con incrementos no mayores a los 200 mg/día.
Los datos que surgen de estudios clínicos indican que la mayoría de los pacientes responden bien al tratamiento con dosis que van de los 400 a los 800 mg/día. No se han realizado trabajos con dosis mayores a los 800 mg/día.

- Tratamiento agudo de los episodios depresivos en el trastorno bipolar:

Selección de dosis:
Quetiapina debe ser administrada una vez al día, por la noche, antes de acostarse hasta alcanzar los 300 mg/día al cuarto día de iniciado el tratamiento. Para alcanzar la dosis total, se recomienda ir aumentando la dosis según el siguiente esquema:

Día	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Quetiapina	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg

En los ensayos clínicos que sustentan su efectividad, el esquema de dosificación fue de 50 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg/día los días 1 a 4 respectivamente. Los pacientes que tomaron 600 mg, recibieron 400 mg en el día 5 y 600 mg en el día 8 (semana 1).
La eficacia fue probada con dosis de 300 y 600 mg, sin observarse ningún beneficio adicional con las dosis de 600 mg.

- Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I:

Le eficacia del tratamiento de mantenimiento con quetiapina en el trastorno bipolar I se demostró con dosis de 400 a 800 mg divididos en dos tomas diarias como terapia adjunta al litio o divalproex. En general, en la fase de mantenimiento, los pacientes continuaron con la misma dosis a la cual se estabilizaron durante la fase de estabilización.

Niños y Adolescentes (10 a 17 años):

- Tratamiento agudo de episodios maníacos en trastorno bipolar I:

Selección de dosis:
Quetiapina debe administrarse dos veces al día. Sin embargo, en base a la respuesta y la tolerabilidad, quetiapina puede ser administrada tres veces al día cuando sea necesario.
La dosis diaria total durante los primeros cinco días de tratamiento es 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3), 300 mg (día 4) y 400 mg (día 5). Después del día 5, la dosis debe ajustarse dentro del rango de dosis recomendado de 400 a 600 mg/día en base a respuesta y la tolerabilidad.
Los ajustes de la dosis deben ser en incrementos no mayores de 100 mg/día.
Se demostró la eficacia de quetiapina tanto con dosis de 400 mg como de 600 mg, sin embargo, ningún beneficio adicional se observó en el grupo de 600 mg.

- Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I:

La eficacia de quetiapina durante más de 3 semanas, no ha sido evaluada en ensayos clínicos controlados con niños y adolescentes. Aunque no existe evidencia disponible para responder a la pregunta de cuánto tiempo los pacientes tratados con quetiapina deben seguir recibiéndola, por lo general se

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

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

FOLIO 150 MESA DE ENTRADAS

recomienda que los pacientes que respondieron continúen más allá de la respuesta aguda, pero con la dosis más baja necesaria para mantener la remisión. Los pacientes deben ser periódicamente reevaluados a fin de determinar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento.

Dosificación en poblaciones especiales:
En pacientes ancianos, debilitados o que presentan una predisposición a reacciones hipotensivas, se debe considerar una menor velocidad de titulación de dosis y una menor dosis "objetivo".
Los pacientes con insuficiencia hepática debe iniciar el tratamiento con dosis de 25 mg/día. La dosis debe aumentarse diariamente en incrementos de 25- 50 mg/día hasta alcanzar una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.

Reinicio del tratamiento en pacientes previamente discontinuados:
Si bien no hay información, se recomienda que en el caso de reiniciar el tratamiento en pacientes con un intervalo de menos de una semana sin recibir Quetiapina, no es necesaria la titulación y se puede reiniciar el mismo con la dosis de mantenimiento. Cuando se reinicia la terapia de pacientes que han discontinuado Quetiapina durante más de una semana, se debe seguir la titulación inicial.

Cambio de la medicación antipsicótica:
No hay datos recogidos sistemáticamente en los pacientes con esquizofrenia para abordar concretamente el cambio de la medicación antipsicótica por quetiapina, ni respecto a la administración concomitante de antipsicóticos.
Mientras que la interrupción inmediatamente anterior del tratamiento con antipsicóticos puede ser aceptable para algunos pacientes con esquizofrenia, la interrupción más gradual puede ser más apropiada para los demás. En todos los casos, el período de administración superpuesta de antipsicóticos debe ser minimizado. Cuando, si es médicamente apropiado, se cambia de antipsicóticos de depósito a quetiapina en pacientes con esquizofrenia, se debe iniciar el tratamiento con quetiapina en lugar de la siguiente inyección programada. La necesidad de continuar con la medicación deben ser reevaluada periódicamente.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

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

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

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio:

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

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

FOLIO 151 MESA DE ENTRADAS

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de pensamientos y conducta suicida (tendencia suicida) o cambios inusuales en el comportamiento, ya sea que estén tomando medicamentos antidepresivos o no, y este riesgo puede persistir hasta que haya una remisión significativa. Ha habido una preocupación de largos años acerca de que los antidepresivos pueden inducir el empeoramiento de la depresión y la aparición de una tendencia suicida en determinados pacientes durante las fases tempranas del tratamiento. Los antidepresivos incrementaron el riesgo de pensamiento y conducta suicida (tendencia suicida) en estudios de corto plazo controlados con placebo en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años) con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. Estudios a corto plazo no evidenciaron un aumento en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con placebo en adultos más allá de los 24 años, e inclusive hubo una reducción con antidepresivos en comparación con placebo en adultos mayores de 65 años.

Los análisis combinados de los ensayos controlados con placebo en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo compulsivo (TOC) u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 ensayos a corto plazo de 9 fármacos antidepresivos en más de 4400 pacientes. Los análisis combinados de ensayos controlados con placebo en adultos con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 ensayos a corto plazo (mediana duración de 2 meses) de 11 de los fármacos antidepresivos en más de 77.000 pacientes. Hubo una variación considerable en el riesgo de suicidio entre las drogas, pero una tendencia hacia un aumento en los pacientes más jóvenes de casi todas las drogas estudiadas. No hubo diferencias en el riesgo absoluto de suicidio a través de las diferentes indicaciones, con mayor incidencia en el TDM. Las diferencias de riesgo (drogas frente a placebo), sin embargo, se mantuvieron relativamente estables en los estratos de edad y en todas las indicaciones.

No hubo suicidios en ninguno de los ensayos pediátricos. Tampoco hubo suicidios en los ensayos en adultos, pero el número no fue suficiente para alcanzar ninguna conclusión sobre el efecto del fármaco sobre el suicidio.
Se desconoce si el riesgo de suicidio se extiende al uso a largo plazo, es decir, más allá de varios meses. Sin embargo, hay importantes pruebas en los estudios de mantenimiento controlados con placebo en adultos con depresión, de que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión.

Todos los pacientes tratados con antidepresivos por cualquier indicación deben ser controlados de manera adecuada y vigilados muy de cerca ante la posibilidad de empeoramiento clínico, tendencia suicida y comportamiento inusual, especialmente durante los primeros meses de la terapia con medicamentos, o en momentos de cambios de dosis, ya sea aumentos o disminuciones.

Los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía, han sido informados en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos por trastorno depresivo grave como

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

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

FOLIO 152 MESA DE ENTRADAS

también por otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas. Aunque no se ha establecido una vinculación causal entre la aparición de tales síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la preocupación de que tales síntomas puedan ser precursores de la aparición de la tendencia suicida.

Se debe considerar el cambio del régimen terapéutico, incluyendo posiblemente la discontinuación del medicamento, en los pacientes cuya depresión es persistentemente peor, o que están experimentando la aparición de una tendencia suicida o síntomas que podrían ser precursores de un empeoramiento de la depresión o de tendencia suicida, particularmente si estos síntomas son severos, abruptos en su aparición, o no eran parte de los síntomas de presentación del paciente.

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

Los familiares y los cuidadores de los pacientes que son tratados con antidepresivos por trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, deben ser alertados acerca de la necesidad de controlar a los pacientes con respecto a la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en la conducta y de los otros síntomas descriptos anteriormente, así como la aparición de tendencia suicida, y de informar tales síntomas inmediatamente a los profesionales de la salud. El control debe incluir una observación diaria por parte de los familiares y cuidadores.

Las prescripciones deben ser realizadas por la menor cantidad de comprimidos compatible con un buen manejo del paciente, para reducir el riesgo de sobredosis.

Screening de pacientes con trastorno bipolar:
Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. Generalmente se cree (aunque no esté establecido en ensayos clínicos controlados) que el tratamiento de tal episodio con un antidepresivo solo puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Si alguno de los síntomas descritos representan tal conversión es desconocida. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser adecuadamente analizados para determinar si están en riesgo de padecer un trastorno bipolar. Esta evaluación debe incluir una detallada historia psiquiátrica, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Cabe señalar que quetiapina está aprobado para uso en el tratamiento de adultos con depresión bipolar.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)
Un complejo de síntomas potencialmente fatales que se denomina síndrome maligno neuroléptico (SNM) ha sido reportado en asociación con la administración de drogas antipsicóticas, incluyendo quetiapina. Casos raros de SNM se han reportado con quetiapina. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 153 MESA DE ENTRADAS

inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca). Otros signos pueden ser aumento de creatina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda.

La evaluación diagnóstica de los pacientes con este síndrome es complicada. Para llegar a un diagnóstico, es importante excluir los casos donde la presentación clínica incluye tanto una enfermedad médica seria (por ejemplo, neumonía, infección sistémica, etc) como signos y síntomas extrapiramidales (SEP) sin tratar o inadecuadamente tratados. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen: toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre medicamentosa y patología primaria del sistema nervioso central (SNC).

El tratamiento del SNM deberá incluir: 1) la suspensión inmediata de las drogas antipsicóticas y otras drogas no esenciales para la terapia concurrente, 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico, y 3) tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante para el cual existan tratamientos específicos disponibles. No existe un acuerdo general sobre el tratamiento farmacológico específico del SNM.

Si un paciente requiere tratamiento con drogas antipsicóticas después de la recuperación del SNM, la reintroducción de la terapia con medicamentos debe ser cuidadosamente considerada. El paciente debe ser cuidadosamente monitoreado ya que se han reportado recurrencias del SNM.

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

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que están comenzando un tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados de forma regular en cuanto al empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus (por ej., obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que están empezando el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a un análisis de glucemia en ayunas al comienzo del tratamiento y de forma periódica durante el mismo.
Todo paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser monitoreado en cuanto a síntomas de hiperglucemia incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia, y debilidad. Los pacientes que manifiestan síntomas de hiperglucemia durante

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 154 MESA DE ENTRADAS

el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizarse análisis de glucemia en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se ha resuelto al discontinuar el antipsicótico atípico; no obstante, algunos pacientes necesitaron continuar con un tratamiento antidiabético a pesar de la discontinuación del fármaco bajo sospecha.

En los estudios clínicos y en algunos pacientes, se observó un empeoramiento de más de uno de los parámetros metabólicos de peso, la glucemia y los lípidos. Los cambios en estos parámetros deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.

Hiperlipidemia:
Con el uso de quetiapina se han observado alteraciones indeseables de los lípidos (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos). En pacientes bajo tratamiento con quetiapina se recomienda la evaluación de los lípidos basales y durante la terapia.
En algunos pacientes, se observó un empeoramiento de más de uno de los parámetros metabólicos de peso, la glucemia y lípidos. Los cambios en estos parámetros deben ser manejados como sea apropiado clínicamente.

Ganancia de peso:
En ensayos clínicos se ha observado aumento de peso. Los pacientes que reciban quetiapina deberán someterse a controles regulares de peso. En algunos pacientes, se observó un empeoramiento de más de uno de los parámetros metabólicos de peso, la glucemia y lípidos. Los cambios en estos parámetros deben ser manejados como sea apropiado clínicamente.

Discinesia tardía:
El síndrome constituido por movimientos individuales involuntarios y disquineticos potencialmente irreversibles fue asociado al empleo de drogas antipsicóticas incluyendo quetiapina. Si bien el cuadro se presenta preferentemente en ancianos y especialmente en mujeres, no hay signos que posibiliten detectar cuales son los pacientes que desarrollarán el síndrome.
Los productos antipsicóticos difieren en su potencial para causar discinesia tardía. El riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible se cree que aumenta con la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total de medicamentos antipsicóticos administrados al paciente. Sin embargo, el síndrome se puede desarrollar, aunque con mucha menor frecuencia, después de períodos de tratamiento relativamente cortos con dosis bajas o incluso pueden aparecer después de terminado el tratamiento.

No se conoce ningún tratamiento para casos establecidos de discinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o totalmente, si el tratamiento antipsicótico se suspende. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico en sí mismo, puede suprimir (o suprimir parcialmente) los signos y los síntomas del síndrome lo que posiblemente puede enmascarar el proceso subyacente. El efecto que la supresión sintomática tiene en la evolución a largo plazo del síndrome es desconocida.
Dadas estas consideraciones, quetiapina debe ser prescrito de manera tal que se minimice la aparición tardía de discinesia. El tratamiento antipsicótico crónico por lo general se debe reservar para los pacientes que sufren de una enfermedad crónica que se sabe que responde a los fármacos antipsicóticos, y

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

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

FOLIO 155 MESA DE ENTRADAS

para los cuales los tratamientos alternativos igualmente efectivos pero potencialmente menos dañinos no están disponibles o no son apropiados. En los pacientes que requieren tratamiento crónico debe ser buscada la dosis más baja y la menor duración del tratamiento como para producir una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de continuar el tratamiento se debe reevaluar periódicamente.

Si aparecieran los signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con quetiapina, debe ser considerada la interrupción del tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir el tratamiento con quetiapina a pesar de la presencia del síndrome.

Hipotensión ortostática:
Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con vértigo, taquicardia y en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de dosis y debido, probablemente, a sus propiedades antagonistas alfa-1-adrenérgicas. Estos síntomas pueden provocar la caída del paciente.

Quetiapina debe utilizarse con especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o enfermedad isquémica del corazón, insuficiencia cardiaca o alteraciones de la conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que predisponen a los pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos).

El riesgo de hipotensión ortostática y síncope puede ser minimizado mediante la limitación de la dosis inicial de 25 mg dos veces al día. Si se produce hipotensión durante la titulación hasta la dosis óptima, es apropiado retornar a la dosis anterior en el programa de titulación.

Aumento de la presión arterial en niños y adolescentes:
En ensayos controlados con placebo en niños y adolescentes con esquizofrenia (6 semanas de duración) o manía bipolar (3 semanas de duración), la incidencia de aumentos en cualquier momento de la presión arterial sistólica (20 mmHg) fue de 15,2% (51/335) en los pacientes tratados con quetiapina y de 5,5% (9/163) en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de aumentos en cualquier momento de la presión arterial diastólica (10 mmHg) fue de 40,6% (136/335) en los pacientes tratados con quetiapina y 24,5% (40/163) en los pacientes tratados con placebo. En el ensayo clínico abierto de 26 semanas de duración, un niño con antecedentes de hipertensión experimentó una crisis hipertensiva. La presión arterial en niños y adolescentes deben ser medidos al inicio y periódicamente durante el tratamiento.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis:
En los ensayos clínicos y experiencia post-comercialización, se han reportado leucopenia/neutropenia relacionadas temporalmente con el tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina. También ha sido reportada agranulocitosis (incluyendo casos fatales).

Los posibles factores de riesgo serían leucopenia/neutropenia preexistente,

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 156 MESA DE ENTRADAS

bajo conteo de glóbulos blancos (GB) e historia de leucopenia/neutropenia inducidas por fármacos. Los pacientes con bajo recuento de glóbulos blancos preexistente o historia de leucopenia/neutropenia inducida por drogas deben tener un recuento sanguíneo completo y ser vigilados con frecuencia durante los primeros meses de terapia y deben dejar el tratamiento con quetiapina ante la primera señal de una disminución de los leucocitos en ausencia de otros factores causales.

Los pacientes con neutropenia deben ser cuidadosamente monitoreados para detectar la aparición de fiebre u otros síntomas o signos de infección y prontamente tratados ante tales síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos <1000/mm^3) deben suspender el tratamiento con quetiapina hasta que recuperen el número de sus glóbulos blancos.

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

Prolongación del QT:
En los ensayos clínicos, quetiapina no se asoció con un aumento persistente en el intervalo QT. Sin embargo, el efecto sobre el intervalo QT no fue evaluado de forma sistemática. En la experiencia post-comercialización, se reportaron casos de prolongación del intervalo QT en pacientes con sobredosis de quetiapina, en pacientes con enfermedades concomitantes y en pacientes que toman medicamentos que se sabe causan desequilibrio electrolítico o prolongan el intervalo QT.

El uso de quetiapina se debe evitar si se tuviera que combinar con otros fármacos que se sabe prolongan el intervalo QTc como los antiarrítmicos clase 1A (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol), antipsicóticos (por ejemplo, ziprasidona, clorpromazina, tioridazina), antibióticos (por ejemplo, gatifloxacina, moxifloxacina), o cualquier otra clase de medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc (por ejemplo, pentamidina, acetato de levometadilo, metadona).

También se debe evitar el empleo de quetiapina en las circunstancias que pueden aumentar el riesgo de ocurrencia de torsade de pointes y/o muerte súbita incluyendo: historia de arritmias cardíacas tales como bradicardia, hipopotasemia o hipomagnesemia, el uso concomitante de otros fármacos que prolongan el intervalo QTc y prolongación congénita del intervalo QT.

También debe tenerse precaución cuando se prescriba quetiapina en los

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

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

FOLIO 157 MESA DE ENTRADAS

pacientes con mayor riesgo de prolongación del intervalo QT (por ejemplo enfermedades cardiovasculares, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, ancianos, insuficiencia cardíaca congestiva y e hipertrofia cardíaca).

Convulsiones:
Durante los ensayos clínicos ocurrieron convulsiones en algunos de los pacientes tratados con quetiapina. Como con otros antipsicóticos, quetiapina debe ser empleada con cautela en pacientes con historia de convulsiones o con condiciones que potencialmente disminuyen el umbral convulsivo, como por ejemplo enfermedad de Alzheimer. Las condiciones que reducen el umbral convulsivo pueden tener mayor prevalencia en la población de 65 años o mayores.

Hipotiroidismo:
Los ensayos clínicos con quetiapina demostraron una reducción de la tiroxina total y libre (T4) relacionada con la dosis, de aproximadamente el 20%. Esta alteración se hace aparente muy al inicio del tratamiento y se mantiene sin adaptación o progresión durante el tratamiento crónico. En casi todos los casos, la interrupción del tratamiento con quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento. Cerca del 0.7% (26/3489) de los pacientes tratados con quetiapina experimentaron aumentos de TSH en estudios de monoterapia. Algunos pacientes con TSH aumentada requirieron terapia de reemplazo tiroidea.
En los estudios de manía, donde quetiapian se administró con litio o divalproex, el 12% (24/196) de los pacientes tratados con quetiapina en comparación con el 7% (15/203) de los pacientes tratados con placebo tenían niveles elevados de TSH. De los pacientes tratados con quetiapina con niveles de TSH elevada, 3 tenían simultáneamente niveles bajos de T4 libre.
En todos los ensayos con quetiapina, la incidencia de cambios potencial y clínicamente significativos en las hormonas tiroideas y TSH fueron: disminución de la T4 libre 2,0% (357/17513), disminución de la T4 total 4,0% (75/1861), disminución de la T3 libre 0,4% (53/13766) disminución en el total de T3 2.0% (26/1312) y aumento de la TSH 4,9% (956/19412). En ocho pacientes, donde se midió TBG, los niveles de TBG no se modificaron.
Por lo general, estos cambios en los niveles de la hormona tiroidea no fueron de importancia clínica.

Hiperprolactinemia:
Al igual que otras drogas que antagonizan los receptores de dopamina D_2, quetiapina eleva los niveles de prolactina en algunos pacientes y la elevación puede persistir durante la administración crónica. La hiperprolactinemia, independientemente de la etiología, puede suprimir la GnRH hipotalámica, lo que resulta en la reducción de la secreción de gonadotrofina hipofisaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductiva de la esteroidogénesis gonadal tanto en pacientes mujeres como hombres. Galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia también han sido reportados en pacientes que reciben compuestos que producen elevación de la prolactina. La hiperprolactinemia durante tiempo prolongado se asocia a hipogonadismo que puede conducir a la pérdida en la densidad ósea en los sujetos de ambos sexos.

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

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

FOLIO 158 MESA DE ENTRADAS

Experimentos de cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama humanos son dependientes de prolactina *in vitro*, un factor de importancia potencial ante la prescripción de estos fármacos en un paciente con cáncer de mama detectado previamente. Como es común con los compuestos que aumentan la liberación de prolactina, en los estudios de carcinogénesis realizados en ratones y ratas se observaron adenocarcinomas mamarios e hipofisarios y adenomas de páncreas. Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han mostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de drogas y tumorigénesis en humanos, pero la evidencia disponible es demasiado limitada para ser concluyente.

Aumentos de transaminasas:
Se han demostrado elevaciones asintomáticas, transitorias y reversibles de transaminasas en suero (primariamente ALT).

En una serie de estudios controlados con placebo de 3-6 semanas de duración en adultos con esquizofrenia, la proporción de pacientes con elevaciones de las transaminasas > 3 veces el límite superior del rango de referencia normal fue aproximadamente 6% (29/483) de los pacientes tratados con quetiapina en comparación con el 1% (3/194) de los pacientes tratados con placebo. En una serie de estudios controlados con placebo de 3-12 semanas de duración en adultos con episodios agudos de manía en trastorno bipolar, la proporción de pacientes con elevaciones de las transaminasas > 3 veces el límite superior del rango normal fue del 1%, tanto para el grupo tratado con quetiapina (3/560) como con el tratado con placebo (3/294). Estas elevaciones de las enzimas hepáticas por lo general se produjeron en las primeras 3 semanas de tratamiento y rápidamente volvieron a los niveles previos al tratamiento con quetiapina. En una serie de estudios controlados con placebo de 8 semanas de duración en adultos con episodios agudos de depresión en trastorno bipolar, la proporción de pacientes con elevaciones de las transaminasas > 3 veces el límite superior del rango normal fue del 1% (5/698) en el grupo tratado con quetiapina y 2% (6/347) en el grupo tratado con placebo.

Alteraciones de la esfera cognitiva y motora:
Comúnmente se informó sobre la producción de somnolencia en pacientes tratados con quetiapina, especialmente durante el período de 3-5 días de titulación de la dosis inicial. Dado que quetiapina tiene potencial para afectar el juicio, ideación o habilidades motoras, los pacientes deben ser advertidos sobre la realización de actividades que requieran alerta mental, tal como manejar vehículos u operar maquinarias hasta que estén razonablemente seguros que la terapia con quetiapina no los afecta en sentido adverso.
La somnolencia puede llevar a caídas.

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

Regulación de la temperatura corporal:

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 159 MESA DE ENTRADAS

Si bien no esta determinado que quetiapina puede impedir la capacidad de reducir la temperatura corporal, este efecto fue descripto con las drogas antipsicóticas. Se aconseja ser cauteloso cuando se receta quetiapina en pacientes que experimentan condiciones que pueden contribuir a un aumento de la temperatura corporal central, es decir, mediante ejercitación extrema, exposición a calor extremo, medicación concomitante con actividad anticolinérgica o deshidratación.

Disfagia:
Dismotilidad esofágica y aspiración han sido asociados con el uso de drogas antipsicóticas. Quetiapina y otras drogas antipsicóticas deben ser usadas cautelosamente en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Suicidio:
La posibilidad de un intento suicida es inherente al trastorno bipolar y la esquizofrenia y la estrecha supervisión de los pacientes con alto riesgo ha de acompañar la terapia con la droga. La prescripción de quetiapina debe ser hecha con la menor cantidad posible de comprimidos necesarios para el buen manejo del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes:
La experiencia clínica con quetiapina en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada.
Quetiapina no ha sido evaluada o utilizada de una manera apreciable en pacientes con un historial reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron excluidos de los estudios clínicos previos. Debido al riesgo de hipotensión ortostática con quetiapina, se debe tener precaución en pacientes cardíacos.

Retiro de la administración:
Los síntomas agudos de abstinencia, tales como insomnio, náuseas y vómitos se han descrito tras la interrupción brusca del tratamiento con antipsicóticos atípicos incluyendo quetiapina. En estudios de corta duración de quetiapina de liberación prolongada controlados con placebo que incluyeron una fase de interrupción se evaluaron los síntomas de descontinuación. La incidencia global de pacientes que experimentaron uno o más síntomas de retiro tras la interrupción brusca fue de 12,1% (241/1993) para quetiapina y el 6,7% (71/1065) para el placebo.

La incidencia de los eventos adversos individuales (por ejemplo, insomnio, náuseas, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareos e irritabilidad) no excedió de 5,3% en cualquier grupo de tratamiento y generalmente se resolvieron después de 1 semana de la interrupción. Se recomienda el retiro gradual de la medicación.

PRECAUCIONES

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad:

Carcinogénesis: En estudios realizados en ratas (dosis de 25, 75, 250 mg/kg día) la incidencia de adenocarcinomas mamarios aumentó con todas las dosis en ratas hembras, a raíz de la hiperprolactinemia prolongada.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 160 MESA DE ENTRADAS

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

Mutagénesis: los estudios sobre toxicidad genética demuestran que no es un medicamento mutagénico ni clastogénico.

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

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

Categoría C de la FDA
No hay estudios adecuados y bien controlados del uso de quetiapina en las mujeres embarazadas. En la limitada literatura publicada, no se evidenciaron malformaciones mayores asociadas con la exposición de quetiapina durante el embarazo. En estudios con animales ocurrió toxicidad embrio-fetal.
Hay pocos datos publicados sobre el uso de quetiapina en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos en el embarazo. En un estudio prospectivo observacional, 21 mujeres expuestas a medicamentos psicoactivos como quetiapina durante el embarazo dieron a luz niños sin malformaciones mayores. Entre otros 42 niños nacidos de mujeres embarazadas que utilizaron quetiapina durante el embarazo, no se observaron malformaciones graves (un estudio de 36 mujeres, 6 reportes de casos). Debido al número limitado de embarazos expuestos, con estos datos post-comercialización no es posible estimar la frecuencia o la ausencia de resultados adversos.

Los recién nacidos expuestos a fármacos antipsicóticos (incluyendo quetiapina), durante el tercer trimestre del embarazo corren el riesgo de padecer síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia después del parto. Se han notificado casos de agitación, hipertonía, hipotonía,

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 161 MESA DE ENTRADAS

temblores, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos de alimentación en estos recién nacidos. Estas complicaciones han variado en intensidad, mientras que en algunos casos los síntomas han sido autolimitados; otros casos han requerido cuidados intensivos, unidad de apoyo y prolongada hospitalización.

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

Lactancia:
Quetiapina se excreta en la leche humana. Se recomienda que las mujeres que se encuentren recibiendo quetiapina no den de mamar.
En informes de casos publicados, el nivel de la quetiapina en la leche materna oscilaron desde niveles indetectables a 170 mg/L. La dosis infantil estimada osciló entre 0,09% al 0,43% de la dosis materna ajustada por peso. Con base en un número limitado (n = 8) de parejas de madre/bebé, la dosis diaria infantil calculada fue de menos de 0,01 mg/kg (con una dosis materna diaria de hasta 100 mg de quetiapina) a 0,1 mg/kg (con una dosis materna diaria de 400 mg).

Uso pediátrico:
En general, las reacciones adversas observadas en niños y adolescentes durante los ensayos clínicos fueron similares a las de los adultos, con pocas excepciones. El aumento de la presión arterial sistólica y diastólica se produjo en niños y adolescentes y no ocurrió en adultos. La hipotensión ortostática se produjeron con más frecuencia en los adultos (4.7%) en comparación con los niños y adolescentes (<1%).

Esquizofrenia:
La eficacia y seguridad de quetiapina en el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes de 13 a 17 años se ha demostrado en un estudio de 6 semanas, doble ciego, controlado con placebo.
La seguridad y efectividad de quetiapina en pacientes pediátricos menores de 13 años de edad con esquizofrenia no se han establecido.

Mantenimiento:
La seguridad y eficacia de quetiapina en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar no ha sido establecida en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. La seguridad y eficacia de quetiapina en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia no ha sido establecida en cualquier población de pacientes, incluyendo pacientes pediátricos.

Manía bipolar:
La eficacia y seguridad de quetiapina en el tratamiento de la manía en niños y adolescentes de 10 a 17 años con trastorno bipolar I se demostró en un estudio de 3 semanas de duración, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico.
La seguridad y efectividad de quetiapina en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad con trastorno bipolar no ha sido establecida.

Depresión bipolar:
La seguridad y efectividad de quetiapina en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad con depresión bipolar no han sido establecidas.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 162 MESA DE ENTRADAS

Algunas diferencias en la farmacocinética de la quetiapina se observaron entre los niños/adolescentes (10 a 17 años de edad) y adultos.
Al ajustarse según el peso, el AUC de quetiapina fue 41% y 39% menor en niños y adolescentes respectivamente, en comparación con los adultos. La farmacocinética del metabolito activo norquetiapina, fue similar entre los niños/adolescentes y adultos después de ajustar por peso.

Uso geriátrico:
En general, no existe indicio de intolerancia a la quetiapina en las personas de edad comparadas con los adultos jóvenes. Sin embargo, la presencia de factores que puedan disminuir el clearance farmacocinético, o que puedan incrementar la respuesta farmacocinética de Quetiapina, o que provoquen tolerancias pobres y ortostasis, podrá ser objeto de consideración de una disminución de la dosis inicial, una titulación más lenta y un monitoreo cuidadoso durante el período de dosis inicial en las personas mayores.
El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30% al 50% en pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes.

Interacciones:
El riesgo de usar quetiapina en combinación con otras drogas no ha sido ampliamente evaluado en estudios clínicos. Dados los efectos primarios de quetiapina sobre el SNC, se debe ser cauteloso cuando el fármaco es tomado en combinación con otras drogas de acción central. Quetiapina puede potenciar los efectos del alcohol en sujetos con trastornos psicóticos seleccionados, por lo tanto, las bebidas alcohólicas deben ser evitadas mientras esté medicado con quetiapina.

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

Quetiapina puede antagonizar los efectos de agonistas de levodopa y dopamina.

El uso de quetiapina en combinación con fármacos que prolonguen el intervalo QT se debe evitar y se debe tener precaución cuando la quetiapina se usa en combinación con medicamentos conocidos por causar un desequilibrio electrolítico.

Ha habido informes de la literatura que sugieren resultados falsos positivos en los inmunoensayos enzimáticos de orina para la búsqueda de metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado la quetiapina. Se debe tener precaución en la interpretación de la prueba positiva de drogas en orina y debe ser considerada la confirmación mediante técnicas de análisis alternativas (por ejemplo, métodos cromatográficos).

Efectos de otras drogas sobre quetiapina:
Fenitoína: La coadministración de quetiapina (250 mg, 3 veces por día) y fenitoína (100 mg, 3 veces por día) aumenta la excreción oral media de quetiapina en cinco veces. Se puede requerir el aumento de las dosis de quetiapina para lograr mantener el control de los síntomas psicóticos en pacientes que reciben quetiapina y fenitoína, u otros inductores de enzimas hepáticas (carbamazepina, barbitúricos, rifampina, glucocorticoides). Se debe

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 163 MESA DE ENTRADAS

ser cauteloso si la fenitoína es discontinuada y reemplazada con un fármaco no inductor (valproato).

Divalproato: La coadministración de quetiapina (150 mg 2 veces por día) con divalproato (500 mg 2 veces por día) aumenta la concentración media máxima plasmática de quetiapina en el estado de equilibrio en un 17% sin afectar la absorción ni el clearance oral medio.

Tioridazina: Esta droga (200 mg, 2 veces por día) aumentó la excreción oral de quetiapina (300 mg, 3 veces por día) en un 65%.

Cimetidina: La administración de múltiples dosis diarias de cimetidina (400 mg, 3 veces por día, durante 4 días) resultó en una disminución del 20% de la excreción oral media de quetiapina (150 mg, 3 veces por día). El ajuste de dosis de quetiapina no es necesario cuando es administrado con cimetidina.

Inhibidores de P450 3A: La administración concomitante de ketoconazol (200 mg una vez al día durante 4 días), un potente inhibidor del citocromo P450 3A, produjo una reducción del aclaramiento oral de quetiapina en un 84%, resultando en un aumento del 33,5% en la concentración plasmática máxima de quetiapina. Cuando quetiapina se administra con ketoconazol y otros inhibidores del citocromo P450 3A (por ejemplo, itraconazol, fluconazol, eritromicina, e inhibidores de la proteasa) se sugiere precaución y reducción de la dosis.

Fluoxetina, imipramina, haloperidol y risperidona: La coadministración de fluoxetina (60 mg, 1 veces por día), imipramina (75 mg, 2 veces por día), haloperidol (7,5 mg, 2 veces por día) o risperidona (3 mg, 2 veces por día) con quetiapina (300 mg, 2 veces por día) no alteró la famacocinética de estado constante de la quetiapina.

Efecto de la quetiapina sobre otras drogas

Lorazepam: La excreción oral media de lorazepam (2 mg, dosis única) fue reducida en un 20% en presencia de quetiapina administrada como dosis de 250 mg, 3 veces por día.

Divalproex: la concentración máxima media y el alcance de absorción del ácido valproico total y libre en el estado estacionario se redujeron en 10% a 12% al administrar divalproex (500 mg dos veces/dìa) con quetiapina (150 mg dos veces/día). El clearance oral medio del ácido valproico total (administrado como divalproex 500 mg dos veces/día) se incrementó en un 11% en presencia de quetiapina (150 mg dos veces/día). Los cambios no fueron significativos.

Litio: La administración concomitante de quetiapina (250 mg, 3 veces por día) con litio no ejerció ningún efecto sobre los parámetros farmacocinéticos en el estado de equilibrio del litio.

Antipirina: La administración de dosis diarias múltiples de hasta 750 mg/día en sujetos con afecciones psicóticas no ha demostrado afectos clínicos importantes sobre el clearance de antipirina o la recuperación de metabolitos urinarios de la antipirina. Estos resultados indican que quetiapina no induce las enzimas hepáticas responsables del citocromo P450 que median el metabolismo de la antipirina.

Abuso de drogas y dependencia:

Quetiapina no es una sustancia controlada.

Quetiapina no ha sido estudiada sistemáticamente en animales o humanos sobre su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Mientras que los

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 164 MESA DE ENTRADAS

estudios clínicos no han demostrado comportamiento de búsqueda de droga estos estudios no son sistemáticos y no es posible sobre una limitada experiencia evaluar las acciones de drogas activas sobre el SNC. En consecuencia cada paciente debe ser evaluado cuidadosamente sobre una historia de abuso de drogas y debe ser observado ante signos de abuso o empleo erróneo de quetiapina, aumento de dosis, desarrollo de tolerancia o búsqueda de drogas.

Cambios de otros antipsicóticos:
No hay información recogida para enfocar específicamente el cambio de otros antipsocóticos por quetiapina.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas a medicamentos más frecuentemente notificadas con quetiapina son somnolencia, mareo, sequedad de boca, astenia leve, estreñimiento, taquicardia, hipotensión ortostática y dispepsia.
Como con otros antipsicóticos, se han asociado a quetiapina aumento de peso, síncope, síndrome neuroléptico maligno, leucopenia, neutropenia y edema periférico.

Las incidencias de las reacciones adversas asociadas al tratamiento con quetiapina, se tabulan a continuación según el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS Grupo de Trabajo III; 1995).

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la siguiente forma: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1.000) y muy raros (<1/10.000).
Trastornos de la sangre y del sistema linfático: *Frecuentes:* Leucopenia[1] *Poco frecuentes:* Eosinofilia, trombocitopenia, anemia *Raros:* Agranulocitosis[27] *Frecuencia desconocida:* Neutropenia[1]
Trastornos del sistema inmunológico: *Poco frecuentes:* Hipersensibilidad *Muy raros:* Reacción anafiláctica[6]
Trastornos endocrinos: *Frecuentes:* Hiperprolactinemia[16], disminución de T4 total[25], descenso de T4 libre[25], disminución de T3 total[25], aumento de TSH[25] *Poco frecuentes:* Disminución de T3 libre[25], hipotiroidismo[22] *Muy raros:* Secreción inapropiada de la hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición *Frecuentes:*Aumento del apetito *Poco frecuentes:* Hiponatremia[20] *Muy raros:* Diabetes Mellitus[1,5,6]

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

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

A.N.M.A.T.
FOLIO
165
MESA DE ENTRADAS

Trastornos psiquiátricos *Frecuentes:* Sueños anormales y pesadillas, ideación suicida y comportamiento suicida[21] *Raros:* Sonambulismo y reacciones relacionadas tales como hablar dormido y desorden alimenticio relacionado con el sueño
Trastornos del sistema nervioso: *Muy frecuentes:* Mareo[4,17], somnolencia[2,17], cefalea *Frecuentes:* Síncope[4,17], síntomas extrapiramidales[1, 22], disartria *Poco frecuentes:* Convulsión[1], síndrome de las piernas inquietas, discinesia tardía[1,6]
Trastornos cardíacos: *Frecuentes:* Taquicardia[4], palpitaciones[24]
Trastornos oculares *Frecuentes:* Visión borrosa
Trastornos vasculares *Frecuentes:* Hipotensión ortostática[4,17] *Raros:* Tromboembolismo venoso[1]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos *Frecuentes:* Rinitis, disnea[24]
Trastornos gastrointestinales *Muy frecuentes:* Sequedad de boca *Frecuentes:* Estreñimiento, dispepsia, vómitos[26] *Poco frecuentes:* Disfagia[8]
Trastornos hepatobiliares *Raros:* Ictericia[6], hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo *Muy raros:* Angioedema[6], síndrome de Stevens-Johnson[6]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo *Muy raros:* Rabdomiolisis
Trastornos del aparato reproductor y de la mama *Poco frecuentes:* Disfunción sexual *Raros:* Priapismo, galactorrea, hinchazón de las mamas, trastorno menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración *Muy frecuentes:* Síntomas de retirada (discontinuación)[1,10] *Frecuentes:* Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, pirexia *Raros:* Síndrome neuroléptico maligno[1], hipotermia
Exploraciones complementarias *Muy frecuentes:* Elevación de los niveles de triglicéridos séricos[11] Elevación del colesterol total (predominantemente colesterol LDL)[12], Disminución de colesterol HDL[18], aumento de peso[9], disminución de la hemoglobina[23] *Frecuentes:* Elevación de las transaminasas séricas (ALT, AST)[3], disminución del recuento de neutrófilos, aumento de glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos[7] *Poco frecuentes:* Elevación de los niveles de gamma-GT[3], disminución del recuento de plaquetas[14], prolongación del QT[1,13,19] *Raros:* Elevación de creatina-fosfocinasa en sangre[15]

1. Ver advertencias
2. Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de quetiapina.

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

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

I.N.A.T. FOLIO 166 MESA DE ENTRADAS

[3] En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con quetiapina.
[4] Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa1 adrenérgica, quetiapina puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de dosis.
[5] Muy raramente, se han notificado casos de exacerbación de la diabetes preexistente.
[6] El cálculo de la frecuencia de estas RAs se ha realizado solamente a partir de los datos de postcomercialización.
[7] Glucosa en sangre en ayunas ≥ 126 mg/dL ([3] 7,0 mmol/L) o glucosa en sangre sin estar en ayunas ≥ 200 mg/dL (≥ 11,1 mmol/L) en al menos una ocasión.
[8] Se observó un aumento de la tasa de disfagia con quetiapina en relación a placebo solamente en los ensayos clínicos en depresión bipolar.
[9] Basado en un aumento >7% del peso corporal desde el valor inicial. Se produce predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.
[10] Se han observado, más frecuentemente en ensayos clínicos en fase aguda, controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron los síntomas de discontinuación, los siguientes síntomas de retirada: insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo, e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente después de una semana de discontinuación.
[11] Triglicéridos ≥ 200 mg/dL (≥ 2,258 mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 150 mg/dL (≥ 1,694 mmol/L) (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión.
[12] Colesterol ≥ 240 mg/dL (≥ 6,2064 mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 200 mg/dL (≥ 5,172 mmol/L) (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol LDL de ≥ 30 mg/dL (≥ 0,769 mmol/L). El cambio medio en los pacientes que tuvieron este aumento fue de 41,7 mg/dL (≥ 1,07 mmol/L).
[13] Con el uso de neurolépticos se han notificado casos de prolongación del QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada, paro cardíaco y torsades de pointes, y se consideran efectos de clase.
[14] Plaquetas ≤ 100 x 10^9/L en al menos una ocasión.
[15] Basado en los acontecimientos adversos de los ensayos clínicos las notificaciones de aumento de creatina-fosfocinasa en sangre no se asociaron con el síndrome neuroléptico maligno.
[16] Niveles de prolactina (pacientes >18 años de edad): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) en varones; >30 µg/L (>1304,34 pmol/L) en mujeres en cualquier momento.
[17] Podría dar lugar a caídas.
[18] Colesterol HDL: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) en varones; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) en mujeres en cualquier momento.
[19] Incidencia de pacientes que presentan un cambio del QTc de < 450 mseg a ≥ 450 mseg con un aumento de ≥ 30 mseg. En los ensayos con quetiapina, controlados con placebo, el cambio medio y la incidencia de pacientes que presentan un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.
[20] Cambio de >132 mmol/L a ≤132 mmol/L en al menos una ocasión.
[21] Se han notificado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con quetiapina o poco después de la interrupción del tratamiento.
[22] Ver farmacodinamia
[23] Se produjo una disminución de hemoglobina a ≤13 g/dL (8,07 mmol/L) en varones, a ≤12 g/dL (7,45 mmol/L) en mujeres, al menos en una ocasión, en el 11% de los pacientes con quetiapina en todos los ensayos incluídos los períodos de extensión abiertos. Para estos pacientes, la disminución máxima media de hemoglobina en cualquier momento fue de –1,50 g/dL.
[24] Estas notificaciones se produjeron a menudo en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.
[25] Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en T_4 total, T_4 libre, T_3 total y T_3 libre se definen como <0,8 x LLN (pmol/L) y el cambio en TSH es >5 mUI/L en cualquier momento.
[26] Basado en el aumento de la tasa de vómitos en los pacientes ancianos (≥ 65 años de edad).
[27] Cambio en los neutrófilos desde ≥1,5 x 10^9/L en el momento basal hasta <0,5 x 10^9/L en cualquier momento durante el tratamiento.

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad)

Las mismas reacciones adversas descritas anteriormente para adultos deben ser consideradas para niños y adolescentes. La siguiente tabla resume las reacciones adversas que se producen con una mayor frecuencia en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) que en la población adulta o las reacciones adversas que no han sido identificadas en la población adulta.

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

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

FOLIO 167 MESA DE ENTRADAS

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente: Muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1.000, <1/100), raros (>1/10.000, <1/1.000) y muy raros (<1/10.000).
Trastornos del metabolismo y de la nutrición *Muy frecuentes:* Aumento del apetito
Exploraciones complementarias *Muy frecuentes:* Elevaciones de prolactina[1], aumentos de la presión arterial[2]
Trastornos del sistema nervioso *Muy frecuentes:* Síntomas extrapiramidales[3]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración *Frecuentes:* Irritabilidad[4]

1. Niveles de prolactina (pacientes < 18 años de edad): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) en varones; >26 µg/L (>1130,428 pmol/L) en mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes tuvo un aumento hasta un nivel de prolactina >100 µg/L.
2. Basado en los cambios por encima de los umbrales clínicamente significativos (adaptado a partir de los criterios de los "National Institutes of Health") o aumentos >20 mm Hg para la presión arterial sistólica o >10 mm Hg para la diastólica en cualquier momento en dos ensayos, controlados con placebo, en fase aguda (3-6 semanas) en niños y adolescentes.
3. Ver farmacodinamia
4. Nota: La frecuencia es consistente con la observada en adultos, pero la irritabilidad puede estar asociada a implicaciones clínicas diferentes en niños y adolescentes en comparación con adultos.

SOBREDOSIFICACIÓN

En los ensayos clínicos, se ha reportado supervivencia con sobredosis agudas de hasta 30 gramos de quetiapina. La mayoría de los pacientes con sobredosis no mostraron reacciones adversas o se recuperaron por completo de las reacciones notificadas. En un ensayo clínico se reportó un caso fatal tras una sobredosis de 13,6 gramos de quetiapina sola. En general, los signos y síntomas fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos, es decir, somnolencia, sedación, taquicardia e hipotensión. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares graves preexistentes pueden tener un mayor riesgo de los efectos de la sobredosis
Un caso, con una sobredosis estimada de 9.600 mg, fue asociada con hipopotasemia y bloqueo de primer grado. Después de la comercialización, se reportaron casos de prolongación del intervalo QT en sobredosis. También hubo informes muy raros de sobredosis de quetiapina con resultado de muerte o de coma.

Tratamiento de la sobredosis:
En casos de sobredosis aguda, establecer y mantener una vía respiratoria y asegurar la adecuada oxigenación y ventilación. El lavado gástrico (después de intubación, si el paciente no está conciente) y la administración de carbón activado con un laxante debe ser considerada. La posibilidad de obnubilación, convulsiones o reacción distónica de la cabeza y cuello después de sobredosis puede crear un riesgo de aspiración con la inducción de la emesis. El control cardiovascular ha de comenzar de inmediato y ha de incluir el monitoreo electrocardiográfico continuo para descubrir posibles arritmias. Si se administra terapia antiarrítmica, se debe tener en cuenta que disopiramida, procainamida y quinidina pueden aumentar el riesgo teórico de efectos sumatorios para prolongar el QT cuando es administrado a pacientes con sobredosis aguda de quetiapina. En forma similar es razonable esperar que las

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 168 MESA DE ENTRADAS

propiedades bloqueantes alfa-adrenérgicas del bretilio puedan ser sumatorias a las de la quetiapina, resultando en hipotensión importante.

No hay un antídoto específico para quetiapina. Por ello se deben instituir medidas apropiadas e instaurar un tratamiento sintomático. La posibilidad de medicación múltiple debe ser considerada. La hipotensión y el colapso circulatorio deben ser tratados con medidas adecuadas tales como fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos (adrenalina y dopamina no se deben utilizar, ya que la estimulación beta podría empeorar la hipotensión en el contexto de bloqueo alfa inducido por la quetiapina). En los casos de graves síntomas extrapiramidales, deben ser administrados medicamentos anticolinérgicos, con una estrecha supervisión y un control estricto hasta que el paciente se recupere.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ
TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS
TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA
TELEFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACION:

Conservar a temperatura ambiente desde 15°C hasta 30°C

PRESENTACION:

Quetiapina 25 mg: Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.
Quetiapina 100 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos
Quetiapina 200 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.
Quetiapina 300 mg: Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: ..... / ..... / .....

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

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

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

1614

A.N.M.A.T. FOLIO 169 MESA DE ENTRADAS

CERTIFICADO Nº 49836

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional Nº 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov.San Juan.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

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

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