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

DISPOSICIÓN Nº 1679

BUENOS AIRES, 21 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000488-12-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ETIASEL XR / QUETIAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, 50 mg; 150 mg; 200 mg; 300 mg; 400 mg, aprobada por Certificado Nº 54.730.

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.

Que a fojas 710 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 ETIASEL XR / QUETIAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, 50 mg; 150 mg; 200 mg; 300 mg; 400 mg, aprobada por Certificado Nº 54.730 y Disposición Nº 5603/08, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 138 a 197.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5603/08 los prospectos autorizados por las fojas 138 a 157, 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 1679

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 54.730 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 Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-000488-12-3

DISPOSICIÓN Nº 1679

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 1679 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.730 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ETIASEL XR / QUETIAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, 50 mg; 150 mg; 200 mg; 300 mg; 400 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 5603/08.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005193-08-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1961/11.-	Prospectos de fs. 138 a 197, corresponde desglosar de fs. 138 a 157.-

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 ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 54.730 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... 21 MAR 2012

Expediente Nº 1-0047-0000-000488-12-3

DISPOSICIÓN Nº

nc 1679

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

PROYECTO DE PROSPECTO

ETIASEL XR® 50; 150; 200; 300; 400
QUETIAPINA

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Inglesa — Venta Bajo Receta Archivada Psi IV

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

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de **ETIASEL XR® 50** *contiene:*
Quetiapina (como fumarato) 50 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 125,72 mg; Celulosa microcristalina 125,72 mg; Citrato de sodio 36,00 mg; Hipromelosa 2208 150,00 mg; Estearato de magnesio 5,00 mg; Polietilenglicol 400 2,21 mg; Hipromelosa 2910 7,35 mg; Dióxido de titanio 2,72 mg; Oxido férrico amarillo 0,11 mg; Oxido férrico rojo 0,11 mg.

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de **ETIASEL XR® 150** *contiene:*
Quetiapina (como fumarato) 150 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 74,65 mg; Celulosa microcristalina 74,65 mg; Citrato de sodio 71,88 mg; Hipromelosa 2208 172,50 mg; Estearato de magnesio 8,63 mg; Polietilenglicol 400 1,80 mg; Hipromelosa 2910 9,01 mg; Dióxido de titanio 3,60 mg.

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de **ETIASEL XR® 200** *contiene:*
Quetiapina (como fumarato) 200 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 52,87 mg; Celulosa microcristalina 52,87 mg; Citrato de sodio 75,00 mg; Hipromelosa 2208 180,00 mg; Estearato de magnesio 9,00 mg; Polietilenglicol 400 2,65 mg; Hipromelosa 2910 8,82 mg; Dióxido de titanio 3,27 mg; Oxido férrico amarillo 0,26 mg.

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de **ETIASEL XR® 300** *contiene:*
Quetiapina (como fumarato) 300 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 49,31 mg; Celulosa microcristalina 49,31 mg; Citrato de sodio 100,00 mg; Hipromelosa 2208 240,00 mg; Estearato de magnesio 16,00 mg; Polietilenglicol 400 3,53 mg; Hipromelosa 2910 11,77 mg; Dióxido de titanio 4,66 mg; Oxido férrico amarillo 0,04 mg.

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de **ETIASEL XR® 400** *contiene:*
Quetiapina (como fumarato) 400 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 15,50 mg; Celulosa microcristalina 15,60 mg; Citrato de sodio 100,00 mg; Hipromelosa 2208 261,00 mg; Estearato de magnesio 17,40 mg; Polietilenglicol 400 2,73 mg; Hipromelosa 2910 13,63 mg; Dióxido de titanio 5,45 mg.

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

DESCRIPCIÓN

ETIASEL XR® 50 Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada, grabado "XR 50", color durazno.
ETIASEL XR® 150 Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada, grabado "XR 150", color blanco.
ETIASEL XR® 200*:* Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada, grabado "XR 200", color amarillo.
ETIASEL XR® 300*:* Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada, grabado "XR 300", color amarillo pálido.
ETIASEL XR® 400*:* Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada, grabado "XR 400", color blanco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico.
Código ATC: N05A H04

INDICACIONES

Esquizofrenia

ETIASEL® XR *está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia. (DSM IV) incluyendo* la prevención de recaídas en pacientes esquizofrénicos estables que han sido tratados con **ETIASEL® XR**.
La eficacia de **ETIASEL® XR** en la esquizofrenia se estableció en un ensayo de 6 semanas y en un ensayo de mantenimiento en adultos con esquizofrenia así como mediante extrapolación a partir de ensayos clínicos de 6 semanas en adultos con esquizofrenia tratados con **ETIASEL® XR**.

Trastorno Bipolar

ETIASEL® XR está indicado para:
-Tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I tanto como monoterapia y como adyuvante a la terapia con litio o valproato.
La eficacia de **ETIASEL® XR** en episodios maníacos o mixtos del trastorno bipolar I se estableció en un ensayo de tres semanas de duración en adultos con manía o episodios mixtos asociados con trastorno bipolar I así como por extrapolación a partir de un ensayo de monoterapia de 12 semanas y un ensayo en combinación de tres semanas en adultos con episodios maníacos asociados con trastorno bipolar I tratados con **ETIASEL® XR**.
- Tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar.
La eficacia de **ETIASEL® XR** se estableció en un ensayo de 8 semanas de duración en adultos con trastorno bipolar I o II tratados con **ETIASEL® XR**.
- Prevención de la recurrencia en tratamiento de mantenimiento de trastornos bipolares cuyo episodio maníaco, mixto o depresivo ha respondido al tratamiento con ***ETIASEL® XR*** *como monoterapia o en combinación con litio o valproato.*
La eficacia en el tratamiento como monoterapia fue establecida en un estudio con control de placebo. La eficacia en el tratamiento combinado se estableció a partir de diferentes ensayos de mantenimiento en adultos con trastorno bipolar I tratados con **ETIASEL® XR**.

Tratamiento Coadyuvante del Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

ETIASEL® XR está indicado como tratamiento coadyuvante de la terapia con antidepresivos para el tratamiento del TDM que han tenido respuesta sub-óptima a la monoterapia con antidepresivos (ver Propiedades farmacodinámicas). Antes de iniciar el tratamiento, los médicos deben considerar el perfil de seguridad de **ETIASEL® XR** (ver Advertencias y Precauciones). La eficacia de **ETIASEL® XR** como

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 16105 MP 17155

tratamiento coadyuvante a los antidepresivos en el trastorno depresivo mayor se estableció en dos ensayos de 6 semanas en adultos con TDM que tuvieron previamente una respuesta inadecuada al tratamiento antidepresivo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción:

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito activo en plasma humano, norquetiapina interactúan con una gran variedad de receptores de neurotransmisores. Quetiapina y norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina ($5HT_2$) y dopamina D_1 y D_2. Es esta combinación del antagonismo del receptor con una mayor selectividad para $5HT_2$ relativa a los receptores D2, que se cree que contribuye a la responsabilidad de las propiedades antipsicóticas clínicas y los bajos efectos secundarios extrapiramidales (EPS) de **ETIASEL®** en comparación con antipsicóticos típicos. Además, norquetiapina tiene una elevada afinidad a los receptores de serotonina $5HT_1$. Quetiapina y norquetiapina también tienen una alta afinidad a los receptores histaminérgicos y receptores α_1-adrenérgicos, con una menor afinidad a los receptores α_2-adrenérgicos. Quetiapina no tiene afinidad apreciable por los receptores muscarínicos o benzodiazepínicos.

Quetiapina es activa en las pruebas de actividad antipsicótica, tales como evitación condicionada. También bloquea la acción de los agonistas de la dopamina, determinada ya sea por comportamiento o de manera electrofisiológica, y eleva las concentraciones de metabolitos de dopamina, un índice neuroquímico de bloqueo del receptor D_2. La medida en que la norquetiapina metabolito contribuye a la actividad farmacológica de **ETIASEL®** en humanos no se conoce.

Efectos farmacodinámicos:

En las pruebas preclínicas predictivas de EPS, quetiapina no es similar los antipsicóticos típicos y tiene un perfil atípico. Quetiapina no produce supersensibilidad al receptor de dopamina D_2 después de la administración crónica. Quetiapina solamente origina una catalepsia ligera a dosis efectivas de bloqueo de los receptores de dopamina D_2. Quetiapina demuestra selectividad por el sistema límbico produciendo un bloqueo de despolarización de neuronas mesolímbicas, pero no de las neuronas nigroestriatales que contienen dopamina tras la administración crónica. Quetiapina muestra responsabilidad distónica mínima en los monos Cebus sensibilizados a haloperidol o no tratados con el fármaco tras la administración aguda y crónica.

Eficacia clínica:

La eficacia de **ETIASEL® XR** en el tratamiento de la esquizofrenia se demostró en un ensayo de 6 semanas controlado con placebo en pacientes que cumplían los criterios DSM-IV para la esquizofrenia, y un estudio con control activo de cambio desde **ETIASEL®** liberación inmediata a **ETIASEL® XR** en los pacientes ambulatorios clínicamente estable con esquizofrenia.

La variable principal del ensayo controlado con placebo, fue el cambio desde el inicio hasta la evaluación final en la puntuación PANSS total. **ETIASEL® XR** 400 mg/día, 600 mg/día y 800 mg/día se asociaron con mejorías estadísticamente significativas en los síntomas psicóticos en comparación con placebo. El tamaño del efecto de las dosis de 600 mg y 800 mg de fue mayor que la de la dosis de 400 mg.

En el estudio de cambio de 6 semanas con control activo la variable de resultado principal fue la proporción de pacientes que mostraron falta de eficacia, es decir, quienes interrumpieron el tratamiento del estudio debido a la falta de eficacia o cuya puntuación total PANSS aumentó un 20% o más desde la asignación al azar hasta cualquier visita. En pacientes estabilizados con **ETIASEL®** de liberación inmediata de

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

400 mg a 800 mg, la eficacia se mantuvo cuando los pacientes fueron cambiados a una dosis diaria equivalente de **ETIASEL® XR** administrada una vez al día.
En un estudio a largo plazo en pacientes esquizofrénicos estables que se habían mantenido en **ETIASEL® XR** durante 16 semanas, **ETIASEL® XR** fue más eficaz que el placebo en la prevención de recaídas. Los riesgos estimados de recaídas después del tratamiento de 6 meses fueron del 14,3% para el grupo de tratamiento con **ETIASEL® XR** en comparación con 68,2% para el placebo. La dosis media fue de 669 mg. No hubo hallazgos adicionales de seguridad asociados con el tratamiento con **ETIASEL® XR** por hasta un máximo de 9 meses (mediana de 7 meses). En particular, los informes de eventos adversos relacionados con la EPS y el aumento de peso no aumentaron con el tratamiento a largo plazo con **ETIASEL® XR**.
En el tratamiento episodios maníacos de moderados a graves, quetiapina demostró una eficacia superior a placebo en la reducción de los síntomas maníacos a las 3 y 12 semanas, en dos estudios de monoterapia. No hay datos de estudios a largo plazo para demostrar la eficacia de la quetiapina en la prevención de episodios maníacos o depresivos posteriores. Los datos de quetiapina en combinación con litio o valproato en episodios maníacos moderados a graves a las 3 y 6 semanas son limitados, sin embargo, la terapia de combinación fue bien tolerada. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3. Un segundo estudio no demostró un efecto aditivo en la semana 6. No hay datos de la combinación disponibles más allá de 6 semanas. La media de la mediana de la dosis de quetiapina en la última semana en pacientes que respondieron al tratamiento fue de aproximadamente 600 mg/día y aproximadamente el 85% de los pacientes que respondieron al tratamiento estaban en el rango de dosis de 400 a 800 mg/día.
En un ensayo clínico, en pacientes con episodios depresivos en el trastorno bipolar I o bipolar II, 300 mg/día de **ETIASEL® XR** mostraron una eficacia superior al placebo en la reducción de la puntuación MADRS total. El efecto antidepresivo de **ETIASEL® XR** fue significativo en el día 8 (semana 1) y se mantuvo hasta el final del ensayo (semana 8).
En 4 ensayos clínicos adicionales en pacientes con episodios depresivos en el trastorno bipolar I o bipolar II, con y sin cursos de ciclo rápido, el 51% de los pacientes tratados con quetiapina tuvo al menos una mejora del 50% en la puntuación total de MADRS en la semana 8, frente al 37% de los pacientes tratados con placebo. El efecto anti-depresivo fue significativo en el día 8 (semana 1). Hubo menos episodios de manía emergentes del tratamiento con **ETIASEL®** que con placebo. En el tratamiento de continuación el efecto antidepresivo se mantuvo para los pacientes con **ETIASEL®** (duración media del tratamiento de 30 semanas). **ETIASEL®** redujo el riesgo de evento de un estado de ánimo recurrente (maniático y deprimido) en un 49%. **ETIASEL®** fue superior al placebo en el tratamiento de los síntomas de ansiedad asociados con la depresión bipolar según la evaluación de cambio promedio desde el inicio hasta la semana 8 en la puntuación total HAM-A.
En un estudio a largo plazo (hasta 2 años de tratamiento, exposición media a quetiapina 191 días) que evaluó la prevención de las recaídas en pacientes con episodios de estado de ánimo maníacos, de depresión o mixtos quetiapina fue superior al placebo en el aumento del tiempo hasta la recurrencia de cualquier evento de estado de ánimo (maníaco, mixto o depresivo), en pacientes con trastorno bipolar I. El número de pacientes con un evento de estado de ánimo fue 91 (22,5%) en el grupo de quetiapina, 208 (51,5%) en el grupo placebo y 95 (26,1%) en los grupos de tratamiento con litio, respectivamente. En los pacientes que respondieron a la quetiapina, al comparar el tratamiento continuado con quetiapina con el cambio a litio, los resultados indicaron que el tratamiento de cambio a litio no parece estar

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

asociado con un aumento del tiempo hasta la recurrencia de un evento de estado de ánimo.
En dos estudios de prevención de recurrencia que evaluaron quetiapina en combinación con estabilizadores del estado de ánimo, en pacientes con episodios de manía, depresión o mixtos, la combinación con quetiapina fue superior a la monoterapia con estabilizadores del estado de ánimo en el aumento del tiempo hasta la recurrencia de cualquier evento de estado de ánimo (maníaco, mixto o depresivo). El riesgo de un evento recurrente se redujo en un 70%. Quetiapina se administró dos veces al día por un total de 400 mg a 800 mg al día como terapia combinada con litio o valproato.
En ensayos de monoterapia a corto plazo controlados con placebo en pacientes con recuentos de neutrófilos de 1,5 x 10^9/l en condiciones iniciales, la incidencia de al menos una ocurrencia de un recuento de neutrófilos <1,5 x 10^9/l, fue del 1,72% en pacientes tratados con quetiapina en comparación con el 0,73% en pacientes tratados con placebo. En todos los ensayos clínicos (controlados con placebo, abiertos, de comparador activo; pacientes con recuentos de neutrófilos 1,5 x 10^9/l), la incidencia de al menos una ocurrencia de recuento de neutrófilos <1,5 x 10^9/l fue de 0,21 % en pacientes tratados con quetiapina y 0 % en los pacientes tratados con placebo y la incidencia de <0,5 x 10^9/l fue de 0,75% en los pacientes tratados con quetiapina y 0,11 % en los pacientes tratados con placebo.
En estudios controlados con placebo en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia, la incidencia de eventos adversos cerebro-vasculares por 100 años-pacientes no fue mayor en los pacientes tratados con quetiapina que en pacientes tratados con placebo.
Cataratas / opacidad del cristalino
En un ensayo clínico para evaluar el potencial cataratogénico de **ETIASEL®** (200-800 mg/día) frente a risperidona (2-8 mg) en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, el porcentaje de pacientes con mayor grado de opacidad en el cristalino no fue mayor con **ETIASEL®** (4%) en comparación con risperidona (10%), para pacientes con al menos 21 meses de exposición.
Niños y adolescentes (10 a 17 años de edad)
La eficacia y seguridad de **ETIASEL®** se estudió en un estudio controlado por placebo de 3 semanas para el tratamiento de la manía (n = 284 pacientes de los EE.UU., edades 10-17). Alrededor del 45% de la población de pacientes tenía un diagnóstico adicional de ADHD. Además, se realizó un estudio controlado por placebo de 6 semanas para el tratamiento de la esquizofrenia (n = 222 pacientes, con edades entre 13-17). En ambos estudios, los pacientes con falta de respuesta conocida a **ETIASEL®** fueron excluidos. El tratamiento con **ETIASEL®** se inició con 50 mg/día y el día 2 se aumentó a 100 mg/día, posteriormente la dosis se ajustó a una dosis objetivo (manía 400-600 mg/día, la esquizofrenia 400-800 mg/día) en incrementos de 100 mg/día administrados dos o tres veces al día.
En el estudio de la manía, la diferencia en el cambio medio de cuadrados mínimos desde la condición inicial en la puntuación total YMRS (activo menos placebo) fue -5,21 para **ETIASEL®** 400 mg/día y -6,56 para **ETIASEL®** 600 mg/día. Las tasas de respuesta (mejora YMRS ≥50%) fueron del 64% de **ETIASEL®** 400 mg/día, 58% para 600 mg/día y 37% en el grupo placebo.
En el estudio de la esquizofrenia, la diferencia en el cambio medio de cuadrados mínimos desde la condición inicial en la puntuación total PANSS (activo menos placebo) fue -8,16 para **ETIASEL®** 400 mg/día y -9,29 para **ETIASEL®** 800 mg/día. Ni quetiapina en dosis baja (400 mg/día), ni el régimen de dosis alta (800 mg/día) fue superior al placebo con respecto al porcentaje de pacientes que lograron respuesta, definida como la reducción del ≥30% de la puntuación total de PANSS.

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

Tanto en la manía como en la esquizofrenia dosis más altas dieron como resultado tasas de respuesta numéricamente más bajas.
No hay datos disponibles sobre el mantenimiento del efecto o la prevención de la recurrencia en este grupo de edad.
Una extensión abierta de los ensayos agudos de 26 semanas (n=380 pacientes), con **ETIASEL®** dosificado de forma flexible a 400-800 mg/día, proporcionó datos adicionales de seguridad. Se informaron aumentos de la presión arterial en niños y adolescentes y aumento del apetito, síntomas extrapiramidales y elevaciones de la prolactina sérica con mayor frecuencia en niños y adolescentes que en los adultos (ver Advertencias y precauciones y Reacciones adversas).
Síntomas extrapiramidales
En un ensayo de monoterapia a corto plazo controlado con placebo con **ETIASEL®** en pacientes adolescentes (13-17 años de edad) con esquizofrenia, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 12,9% para quetiapina y del 5,3% para el placebo, aunque la incidencia de eventos adversos individuales (por ejemplo, acatisia, temblor, trastornos extrapiramidales, hipoquinesia, inquietud, hiperactividad psicomotora, rigidez muscular, disquinesia) no superó el 4,1% en cualquier grupo de tratamiento. En un ensayo de monoterapia a corto plazo controlados con placebo con **ETIASEL®** en niños y adolescentes (10-17 años de edad) con manía bipolar, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 3,6% para quetiapina y del 1,1% para placebo. En un estudio abierto a largo plazo con **ETIASEL®** de esquizofrenia y manía bipolar, la incidencia global de EPS emergente del tratamiento fue de 10%.
Aumento de peso
En ensayos clínicos de corto plazo con **ETIASEL®** en pacientes pediátricos (10-17 años), el 17% de los pacientes tratados con quetiapina y el 2,5% de los pacientes tratados con placebo aumentaron ≥ 7% de su peso corporal. Al ajustarse por el crecimiento normal durante un largo plazo, se utilizó como medida de un cambio clínicamente significativo un aumento de al menos 0,5 desviaciones estándar en el Índice de Masa Corporal (IMC), respecto a las condiciones iniciales; el 18,3% de los pacientes que fueron tratados con quetiapina durante al menos 26 semanas cumplieron con este criterio.
Suicidio / pensamientos suicidas o empeoramiento clínico
En ensayos clínicos a corto plazo controlados con placebo con **ETIASEL®** en pacientes pediátricos con esquizofrenia, la incidencia de eventos relacionados con el suicidio fue de 1,4% (2/147) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo en pacientes <18 años de edad. A ensayos a corto plazo controlados con placebo con **ETIASEL®** en pacientes pediátricos con manía bipolar, la incidencia de eventos relacionados con el suicidio fue de 1,0% (2/193) para quetiapina y del 0% (0/90) para placebo en pacientes <18 años de edad.
Propiedades Famacocineticas
La quetiapina, administrada en forma oral, es adecuadamente absorbida y se metaboliza extensamente. Quetiapina se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 83%. Las concentraciones molares máximas en estado estacionario del metabolito activo norquetiapina son de 35% respecto de las observadas para quetiapina.
La farmacocinética de quetiapina y norquetiapina son lineales en el rango de dosis aprobado. La cinética de la quetiapina no difiere entre hombres y mujeres.
ETIASEL® XR alcanza concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente 6 horas después de la administración (Tmáx). **ETIASEL® XR** muestra una farmacocinética proporcional a la dosis para dosis de hasta 800 mg administradas una vez al día. La concentración plasmática máxima (Cmáx) y el área bajo la curva

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

concentración plasmática-tiempo (AUC) para **ETIASEL® XR** administrada una vez al día son comparables a los alcanzados por la misma dosis diaria total de fumarato de quetiapina de liberación inmediata (**ETIASEL®**), administrado dos veces al día. Las vidas medias de eliminación de quetiapina y norquetiapina son aproximadamente 7 y 12 horas, respectivamente.
El clearence medio de quetiapina en los ancianos es de aproximadamente 30 a 50% más bajo que el observado en adultos de 18 a 65 años.
No existen diferencias clínicamente relevantes en el clearence oral aparente observado (CL/F) y la exposición a quetiapina entre los sujetos con esquizofrenia y trastorno bipolar.
El clearence plasmático medio de quetiapina se redujo en aproximadamente un 25% en sujetos con insuficiencia renal grave (clearence de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73m2), pero los valores de clearence individuales están dentro del rango para sujetos normales. La fracción molar media de dosis de quetiapina libre y del metabolito activos plasmático humanos norquetiapina es <5% excretada en la orina.
La quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado, siendo el compuesto original responsable de menos del 5% del material relacionado con el fármaco sin alterar en orina o heces tras la administración de quetiapina radiomarcada. Aproximadamente un 73% de la radioactividad se excreta en orina y 21% en heces.
El clearence plasmático medio de quetiapina se redujo en aproximadamente un 25% en personas con insuficiencia hepática grave (cirrosis alcohólica estable). Como la quetiapina se metaboliza en gran medida por el hígado, se esperan niveles plasmáticos elevados en la población con insuficiencia hepática. En estos pacientes pueden ser necesarios ajustes de dosis (ver Posología y método de administración).
Investigaciones *in vitro* establecieron que la CYP3A4 es la principal enzima responsable del metabolismo del citocromo P450 de la quetiapina. Norquetiapina se formas principalmente y se elimina a través de CYP3A4.
Quetiapina y varios de sus metabolitos (incluyendo norquetiapina) resultaron ser inhibidores débiles de las actividades de citocromo humano P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 in vitro. La inhibición de CYP in vitro se observa sólo a concentraciones aproximadamente 5 a 50 veces mayores que las observadas en un rango de dosis de 300 a 800 mg/día en seres humanos. En base a estos resultados in vitro, es poco probable que la co-administración de quetiapina con otros fármacos pueden tener como resultado una inhibición clínicamente significativa del metabolismo del otro fármaco mediado por el citocromo P450. A partir de estudios en animales, parece que quetiapina puede inducir enzimas del citocromo P450. En un estudio de interacción específico en pacientes psicóticos, sin embargo, no se observó aumento en la actividad del citocromo P450 tras la administración de quetiapina.
En un estudio sobre los efectos de los alimentos en la biodisponibilidad de quetiapina, se encontró que una comida rica en grasas produce aumentos estadísticamente significativos en la Cmáx y AUC de Seroquel XL de 44% a 52% y 20% a 22%, respectivamente, para los comprimidos de 50 mg y 300 mg. **ETIASEL® XR** debe tomarse al menos una hora antes de una comida.
Niños y adolescentes (10 a 17 años de edad)
Se muestrearon datos farmacocinéticos en 9 niños de 10-12 años de edad y 12 adolescentes, que se encontraban en tratamiento en estado estacionario con 400 mg de quetiapina (**ETIASEL®**) dos veces al día. En el estado estacionario, los niveles plasmáticos normalizados para la dosis del compuesto original, quetiapina, en niños y adolescentes (10-17 años de edad) fueron en general similares a los de adultos, aunque la Cmáx en los niños estuvo en el extremo superior del rango observado en los adultos. Las AUC y Cmáx para el metabolito activo norquetiapina, fueron más altos, aproximadamente el 62% y 49% en niños (10-12 años), respectivamente, y el

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

28% y 14% en adolescentes (13-17 años), respectivamente, en comparación con adultos.
No hay información disponible para **ETIASEL® XR** en niños y adolescentes.

Datos preclínicos sobre seguridad

No hubo evidencia de genotoxicidad en una serie de ensayos *in vitro* y en estudios de genotoxicidad *in vivo*. En animales de laboratorio a un nivel de exposición clínicamente relevante se observaron las siguientes desviaciones, las cuales aún no han sido confirmadas en el largo plazo la investigación clínica: en ratas, se observó deposición de pigmento en la glándula tiroides; en monos cynomolgus se observó hipertrofia de las células foliculares de la tiroides, una disminución en los niveles plasmáticos de T3, disminución de la concentración de hemoglobina y una disminución del recuento de glóbulos rojos y blancos; y en perros, opacidad del cristalino y cataratas. (Para cataratas/opacidad del cristalino, ver Propiedades farmacodinámicas).
Tomando estos resultados en consideración, los beneficios del tratamiento con quetiapina necesitan ser equilibrados contra los riesgos de seguridad para el paciente.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Existen diferentes programas de dosificación para cada indicación. Por lo tanto, se debe garantizar que los pacientes reciban información clara sobre la dosis adecuada para su condición.
ETIASEL® XR debe administrarse una vez al día, sin alimentos (al menos una hora antes de una comida). Los comprimidos deben tragarse enteros y no dividirse, masticarse ni triturarse.

Adultos:

Para el tratamiento de la esquizofrenia

La dosis diaria en el inicio de la terapia es de 300 mg el día 1 y 600 mg en el Día 2. La dosis diaria recomendada es de 600 mg. No se ha demostrado mayor eficacia a dosis superiores a 600 mg, aunque algunos pacientes individuales podrían beneficiarse de una dosis de hasta 800 mg al día.
Las dosis mayores de 600 mg deben ser iniciadas por un especialista. La dosis se debe ajustar dentro del rango de dosis eficaz de 400 mg a 800 mg por día, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. Para la terapia de mantenimiento en la esquizofrenia no se requiere ajuste de dosis.

Para el tratamiento de episodios maníacos asociados al trastorno bipolar

La dosis diaria en el inicio de la terapia es de 300 mg el Día 1, 600 mg en el día 2 y hasta 800 mg después del Día 2.
La dosis se debe ajustar dentro del rango de dosis eficaz de 400 mg a 800 mg por día, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.

Para el tratamiento de episodios depresivos asociados al trastorno bipolar

ETIASEL® XR debe administrarse una vez al día al acostarse. La dosis diaria total durante los primeros cuatro días de tratamiento es 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg. En ensayos clínicos, no se observó ningún beneficio adicional en el grupo de 600 mg en comparación con el grupo de 300 mg. Algunos pacientes individuales pueden beneficiarse de una dosis de 600 mg. En pacientes individuales, en caso de preocupaciones de tolerancia, los ensayos clínicos han indicado que puede considerarse la reducción de la dosis a un mínimo de 200 mg. En el tratamiento de episodios depresivos en el trastorno bipolar, el tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar.

Para la prevención de la recurrencia en el trastorno bipolar

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

Para la prevención de la recurrencia de episodios maníacos, depresivos o mixtos en el trastorno bipolar, los pacientes que han respondido a **ETIASEL® XR** para el tratamiento agudo del trastorno bipolar, debe continuar con **ETIASEL® XR** en la misma dosis administrada al acostarse. La dosis puede ajustarse dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente dentro del rango de dosis de 300 mg a 800 mg/día. Es importante que se utilice la dosis efectiva más baja para el tratamiento de mantenimiento.

Para complemento en el tratamiento de episodios depresivos mayores en MDD:

ETIASEL® XR debe administrarse antes de acostarse. La dosis diaria en el inicio de la terapia es de 50 mg el día 1 y 2, y 150 mg en el día 3 y 4. Se observó efecto antidepresivo a 150 y 300 mg/día en ensayos a corto plazo como tratamiento complementario (con amitriptilina, bupropión, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina y venlafaxina - ver Propiedades farmacodinámicas) y a 50 mg/día en estudios de monoterapia a corto plazo. Existe un riesgo mayor de eventos adversos a dosis mayores. Los médicos por lo tanto, deben asegurarse de que se utilice la dosis efectiva más baja, a partir de 50 mg/día, para el tratamiento. La necesidad de aumentar la dosis de 150 a 300 mg/día debe basarse en la evaluación del paciente individual.

***Cambio desde comprimidos de* ETIASEL® *de liberación inmediata*:**

Para una dosificación más conveniente, los pacientes que están siendo tratados con dosis divididas de comprimidos de **ETIASEL®** de liberación inmediata (**ETIASEL®**) pueden cambiarse a **ETIASEL® XR** en el equivalente a una dosis diaria total una vez al día. Para asegurar el mantenimiento de la respuesta clínica, puede ser necesario un período de ajuste de la dosis.

Ancianos:

Como con otros antipsicóticos y antidepresivos, **ETIASEL® XR** debe utilizarse con precaución en los ancianos, especialmente durante el período de dosificación inicial. La tasa de titulación de la dosis de **ETIASEL® XR** puede necesitar ser más lenta, y la dosis terapéutica diaria menor que la utilizada en pacientes más jóvenes. El clearence plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30% a 50% en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes. Los pacientes ancianos deben iniciarse con 50 mg/día. La dosis puede aumentarse en incrementos de 50 mg/día para una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.

En pacientes de edad avanzada con episodios depresivos mayores en el MDD, la administración se iniciará con 50 mg/día los días 1-3, aumentando a 100 mg/día el día 4 y 150 mg/día en el día 8. Debe utilizarse la dosis efectiva más baja, a partir de 50 mg/día. Basado en la evaluación individual del paciente, si se requiere aumentar la dosis a 300 mg/día, esto no debe ser antes del día 22 de tratamiento.

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

Niños y adolescentes:

ETIASEL® XR, no se recomienda para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para apoyar su uso en este grupo de edad. Las pruebas disponibles de ensayos controlados con placebo en los ensayos clínicos con **ETIASEL®** se presentan en las secciones de Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas, Propiedades farmacológicas.

Insuficiencia renal:

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

La quetiapina se metaboliza extensivamente por el hígado. Por lo tanto, **ETIASEL® XR** se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática conocida,

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

especialmente durante el periodo inicial. Los pacientes con insuficiencia hepática conocida deben iniciarse con 50 mg/día. La dosis puede aumentarse en incrementos de 50 mg/día hasta una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.

CONTRAINDICACIONES

ETIASEL XR® está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes de este producto.

La administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como el inhibidores de la proteasa de HIV, agentes azoles antifúngicos, eritromicina, claritromicina y nefazodona está contraindicada. (Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Como **ETIASEL® XR** está indicado para el tratamiento de esquizofrenia, trastorno bipolar y como tratamiento complementario de los episodios depresivos mayores en pacientes con MDD, debe considerarse el perfil de seguridad con respecto al diagnóstico de cada paciente individual y la dosis que se administra.

La eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes con trastorno depresivo mayor no han sido evaluadas como tratamiento complementario, sin embargo se ha evaluado la eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes adultos como monoterapia (ver Propiedades farmacodinámicas).

Niños y adolescentes (10 a 17 años de edad)

ETIASEL® XR, no se recomienda para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para apoyar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos con **ETIASEL®** han demostrado que, además de el perfil de seguridad conocido identificado en adultos (ver Reacciones Adversas), ocurrieron ciertos eventos adversos con una frecuencia mayor en niños y adolescentes en comparación con adultos (aumento del apetito, elevación de la prolactina sérica y síntomas extrapiramidales) y se identificó uno que no se había visto anteriormente en los estudios en adultos (aumento de la presión arterial). También se han observado cambios en las pruebas de función tiroidea en niños y adolescentes.

Por otra parte, las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con **ETIASEL®** sobre el crecimiento y la maduración no se han estudiado más allá de 26 semanas. Se desconocen las consecuencias a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En ensayos clínicos controlados con placebo con niños y adolescentes tratados con **ETIASEL®**, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (EPS) en comparación con placebo en pacientes tratados por esquizofrenia y manía bipolar (ver Reacciones Adversas).

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia con un riesgo mayor de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (sucesos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produzca una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que se produzca dicha mejoría. La experiencia clínica general es, que el riesgo de suicidio, puede aumentar en las primeras etapas de recuperación. Además, los médicos deben considerar el riesgo potencial de eventos relacionados con el suicidio después de la interrupción brusca del tratamiento con quetiapina, debido a los factores de riesgo conocidos para la enfermedad que se trata.

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

Otras condiciones psiquiátricas para las que se prescribe **ETIASEL® XR** también pueden estar asociadas con un mayor riesgo de eventos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser co-mórbidas con un trastorno depresivo mayor. Las mismas precauciones consideradas al tratar pacientes con episodios depresivos mayores, por tanto, deben observarse en el tratamiento de pacientes con otros trastornos psiquiátricos.
Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o aquellos que presenten un grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, están en riesgo mayor de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir monitoreo cuidadoso durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.
Una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de aquellos de alto riesgo debe acompañar a la terapia farmacológica especialmente al inicio del tratamiento y tras cambios de dosis. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.
En estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar se observó un riesgo mayor de eventos relacionados con suicidio en pacientes adultos jóvenes (menores de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con aquellos tratados con placebo (3,0% vs 0%, respectivamente). En estudios clínicos de los pacientes con MDD la incidencia de eventos relacionados con suicidio observada en pacientes adultos jóvenes (menores de 25 años de edad) fue de 2,1% (3/144) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo.
Síntomas extrapiramidales:
En ensayos clínicos controlados con placebo de pacientes adultos quetiapina se asoció con una incidencia mayor de síntomas extrapiramidales (EPS) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor (ver Reacciones adversas y Propiedades farmacodinámicas).
El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o preocupante, y la necesidad de movimiento, a menudo acompañado por una incapacidad para permanecer sentado o estar quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.
Disquinesia tardía:
La disquinesia tardía es un síndrome potencialmente irreversible de movimientos involuntarios, disquinéticos que puede desarrollarse en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos incluyendo quetiapina. Si se presentan signos y síntomas de disquinesia tardía, debe considerarse la reducción de la dosis o suspensión de **ETIASEL® XR**. Los síntomas de disquinesia tardía pueden empeorar o aparecer incluso después de la interrupción del tratamiento (ver Reacciones adversas).
Somnolencia y mareos:
El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, como la sedación (ver Reacciones adversas). En los ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar y trastorno depresivo mayor, el inicio fue por lo general dentro de los primeros 3 días de tratamiento y fue

FARM. NELIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

predominantemente de intensidad leve a moderada. Los pacientes con depresión bipolar y pacientes con episodios depresivos mayores en MDD que experimentan somnolencia de intensidad grave pueden requerir un contacto más frecuente por un mínimo de dos semanas desde la aparición de somnolencia, o hasta que los síntomas mejoren y puede ser necesario considerar la interrupción del tratamiento.
El tratamiento con quetiapina se ha asociado con hipotensión ortostática y mareos relacionados (ver Reacciones adversas) los cuales, como la somnolencia, tienen inicio por lo general durante la fase inicial de titulación de dosis. Esto podría aumentar la incidencia de lesiones accidentales (caídas), especialmente en la población anciana. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de actuar con precaución hasta que se familiaricen con los efectos posibles de la medicación.
Cardiovascular:
ETIASEL® XR se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebro-vascular u otras condiciones que predisponen a la hipotensión. Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante la fase inicial de titulación de dosis y por lo tanto, si esto ocurre se debe considerar la reducción de la dosis o una titulación más gradual. En pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente puede considerarse un régimen de ajuste más lento.
Convulsiones:
En ensayos clínicos controlados no se observaron diferencias en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o placebo. Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución al tratar a pacientes con antecedentes de convulsiones (ver Reacciones adversas).
Síndrome neuroléptico maligno
El síndrome neuroléptico maligno se asoció con el tratamiento antipsicótico, incluyendo quetiapina (ver Reacciones adversas). Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de creatinfosfoquinasa. En tal caso, debe suspenderse la administración de **ETIASEL® XR** y aplicarse un tratamiento médico adecuado.
Neutropenia grave
La neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/l$) ha sido informada de forma poco frecuente en los ensayos clínicos con **ETIASEL®**. La mayoría de los casos de neutropenia grave tuvieron lugar dentro de un par de meses de haber comenzado la terapia con **ETIASEL®**. No existe una relación aparente de dosis. Durante la experiencia post-comercialización, la resolución de la leucopenia y/o neutropenia siguió a la suspensión del tratamiento con quetiapina. Los factores de riesgo posibles para la neutropenia incluyen un recuento bajo pre-existente de glóbulos blancos (RGB) y antecedente de neutropenia inducida por fármacos. Quetiapina debe suspenderse en pacientes con recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/l$. Los pacientes deben observarse para detectar signos o síntomas de infección y controlarse el recuento de neutrófilos (hasta que excedan $1,5 \times 10^9/l$). (Ver Propiedades farmacodinámicas).
Interacciones:
Ver también Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.
El uso concomitante de quetiapina con un inductor potente de enzimas hepáticas, como carbamazepina o fenitoína, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo que podría afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En los pacientes tratados con un inductor de enzimas hepáticas, la iniciación del tratamiento con **ETIASEL® XR** sólo debe ocurrir si el médico considera que los beneficios de **ETIASEL® XR** superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que cualquier cambio en el inductor sea gradual y,

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Peso:

Se ha informado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser controlados y manejados según el criterio clínico de conformidad con las directrices de tratamiento antipsicótico utilizadas (ver Reacciones adversas y Propiedades farmacodinámicas).

Hiperglucemia:

Se ha reportado en raras ocasiones hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada con cetoacidosis o coma, incluyendo algunos casos mortales (ver Reacciones adversas). En algunos casos, se ha informado que un aumento de peso previo puede ser un factor predisponente. Es aconsejable un seguimiento clínico apropiado, de acuerdo con las directrices de tratamiento antipsicótico utilizadas. Los pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico incluyendo quetiapina, deben ser observados para detectar signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para diabetes mellitus deben ser controlados regularmente para detectar empeoramiento del control de la glucosa. El peso debe controlarse regularmente.

Lípidos:

En los ensayos clínicos con quetiapina se han observado aumentos de los triglicéridos, colesterol LDL y total, y disminuciones de colesterol HDL (ver Reacciones Adversas). Los cambios en los lípidos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.

Riesgos metabólicos:

Teniendo en cuenta los cambios observados en el peso, la glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y los lípidos vistos en estudios clínicos, puede haber un posible empeoramiento del perfil de riesgo metabólico en pacientes individuales, que deben tratarse como se considere clínicamente apropiado (ver Reacciones Adversas).

Prolongación de QT:

En los ensayos clínicos y su uso de acuerdo con el resumen de características del producto, quetiapina no se asoció con un aumento persistente en los intervalos QT absolutos. En post-comercialización, se informó prolongación del intervalo QT con quetiapina a las dosis terapéuticas (ver Reacciones adversas) y en sobredosis (ver Sobredosis). Como con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina en los pacientes con enfermedad cardiovascular o antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT. También se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina, ya sea con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, o bien concomitante con neurolépticos, especialmente en los ancianos, en pacientes con síndrome QT largo congénito, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o la hipomagnesemia (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Retiro:

Los síntomas agudos de abstinencia tales como náuseas, vómitos, insomnio, dolor de cabeza, diarrea, mareos e irritabilidad se han descrito después de la interrupción abrupta de dosis altas de quetiapina. Se recomienda la retirada gradual durante un período de por lo menos una o dos semanas (ver Reacciones adversas).

Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:

ETIASEL® XR no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

Se ha visto un riesgo aproximadamente tres veces mayor de eventos adversos cerebro-vasculares en los ensayos aleatorios controlados con placebo en la población

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

de demencia con antipsicóticos atípicos. El mecanismo para este aumento del riesgo no se conoce. Un aumento del riesgo no puede excluirse para otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. **ETIASEL® XR** debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para accidente cerebro-vascular.
En un meta-análisis de fármacos antipsicóticos atípicos, se ha informado de que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tienen un mayor riesgo de muerte comparado con placebo. Sin embargo, en dos estudios de quetiapina de 10 semanas controlados con placebo en la misma población de pacientes (n = 710; edad media: 83 años, rango: 56-99 años) la incidencia de la mortalidad en los pacientes tratados con quetiapina fue del 5,5% frente al 3,2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos ensayos murieron a causa de una variedad de causas que fueron consistentes con las expectativas de esta población. Estos datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y la muerte en pacientes ancianos con demencia.
Efectos hepáticos:
Si se desarrolla ictericia, **ETIASEL® XR** debe ser discontinuado.
Enfermedad concomitante:
Han sido reportados disfagia (ver Reacciones adversas) y aspiración con **ETIASEL® XR**. Aunque no ha sido establecida una relación causal con la neumonía por aspiración, **ETIASEL® XR** se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.
Tromboembolismo venoso (TEV):
Se han reportado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con fármacos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso, identificarse antes y durante el tratamiento con quetiapina y adoptarse las medidas de prevención.
Lactosa:
ETIASEL® XR comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.
Información adicional:
Los datos de quetiapina en combinación con valproato o litio en episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, la terapia de combinación fue bien tolerada (ver Reacciones adversas y Propiedades farmacodinámicas). Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3. Un segundo estudio no demostró un efecto aditivo en la semana 6. No hay datos disponibles más allá de la combinación de 6 semanas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN
Teniendo en cuenta los efectos principales de quetiapina sobre el sistema nervioso central, **ETIASEL® XR** se debe utilizar con precaución en combinación con otros fármacos de acción central y alcohol.
CYP3A4 del citocromo P450 es la enzima principal responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción en voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor de la CYP3A4, provocó un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. Con base en esto, el uso concomitante de quetiapina con inhibidores de CYP3A4 está contraindicado. Tampoco se recomienda consumir jugo de pomelo durante el tratamiento con quetiapina.
En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica / Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

inductor conocido de enzimas hepáticas), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el clearence de quetiapina. Este aumento en el clearence redujo la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) a un promedio de 13% de la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque se observó un mayor efecto en algunos pacientes. Como consecuencia de esta interacción, pueden producirse concentraciones plasmáticas reducidas, lo que podría afectar la eficacia del tratamiento con **ETIASEL® XR**. La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor de enzima microsomal) causó un clearence altamente incrementado de quetiapina en aprox. un 450%. En los pacientes tratados con un inductor de enzimas hepáticas, la iniciación del tratamiento con **ETIASEL® XR** sólo debe producirse si el médico considera que los beneficios de **ETIASEL® XR** superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que cualquier cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio) (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).
La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos imipramina (un inhibidor conocido de la CYP2D6) o fluoxetina (un inhibidor conocido de CYP3A4 y CYP2D6).
La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el clearence de quetiapina de aproximadamente el 70%.
La farmacocinética de quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina.
La farmacocinética de litio no se alteró cuando se administró conjuntamente con quetiapina.
La farmacocinética de valproato de sodio y de quetiapina no se alteraron de forma clínicamente relevante cuando se administraron conjuntamente.
No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos cardiovasculares comúnmente utilizados.
Se debe tener precaución cuando se utiliza quetiapina de forma concomitante con medicamentos conocidos por causar un desequilibrio electrolítico o que aumentan el intervalo QTc.
Ha habido informes de resultados falsos positivos en los inmunoensayos enzimáticos para metadona y los antidepresivos tricíclicos en pacientes que recibieron quetiapina. Se recomienda la confirmación de los resultados cuestionables de screening de inmunoensayo mediante una técnica de cromatografía adecuada.

Embarazo y lactancia

La seguridad y eficacia de quetiapina durante el embarazo humano aún no ha sido establecida. Hasta el momento no existen indicaciones de peligrosidad en pruebas en animales, sin embargo, los posibles efectos sobre los ojos del feto no han sido examinados. Por lo tanto, **ETIASEL® XR** sólo debe utilizarse durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales. Después de embarazos en los que se utilizó quetiapina, se observaron síntomas de abstinencia neonatal.
El grado en el que quetiapina se excreta en la leche humana es desconocido. Las mujeres que están amamantando deberían ser aconsejadas para evitar la lactancia mientras estén tomando **ETIASEL® XR**.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, quetiapina puede interferir con actividades que requieran alerta mental. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de no manejar u operar maquinaria hasta conocer su susceptibilidad individual a la misma.

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas al fármaco (ADRs, adverse drug reactions) más comúnmente notificadas a medicamentos con quetiapina son somnolencia, mareos, boca seca, astenia leve, estreñimiento, taquicardia, hipotensión ortostática y dispepsia.

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

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

Las frecuencias de eventos adversos se clasifican de acuerdo a lo siguiente: Muy frecuente (>1/10), frecuente (>1/100, <1/10), poco frecuente (>1/1000, <1/100, rara (>1/10000, <1/1000) y muy rara (<1/10000).

Trastornos de la sangre y el sistema linfático
Frecuente: Leucopenia[1]
Poco frecuente: Eosinofilia, Trombocitopenia
Desconocida: Neutropenia[1]

Trastornos del sistema inmune
Poco frecuente: Hipersensibilidad
Muy raro: Reacción anafiláctica[6]

Trastornos endócrinos
Frecuente: Hiperprolactinemia[16]
Muy raro: Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética

Trastornos metabólicos y nutricionales
Frecuente: Apetito aumentado
Poco frecuente: Hiponatremia[20]
Muy raro: Diabetes Mellitus[1,5,6]

Trastornos psiquiátricos
Frecuente: Sueños anormales y pesadillas. Ideación suicida y comportamiento suicida[21]
Rara: Sonambulismo y otros eventos relacionados

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuente: Mareo[4,17,] somnolencia[2, 17] , dolor de cabeza
Frecuente: Síncope[4,17,] síntomas extrapiramidales[1,22], Disartria
Poco frecuente: Convulsión[1] Síndrome de piernas cansadas, Disquinesia tardía[1]

Trastornos cardiacos
Frecuente: Taquicardia[4], Palpitaciones[24]

Trastornos oculares
Frecuente: Visión borrosa
Frecuente: Hipotensión ortostática[4,17]
Rara: Tromboembolismo venoso[1]

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuente: Rinitis, disnea[24]

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuente: Boca seca
Frecuente: Estreñimiento, dispepsia, vómitos[26]
Poco frecuente: Disfagia[1,8]

Trastornos Hepatobiliares

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

Rara: Ictericia[6], Hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy Raro: Angioedema[6], Síndrome de Stevens Johnson[6]

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo
Muy raro: Rabdomiólisis

Trastornos del sistema reproductor y de la mama
Poco frecuente: Disfunción sexual
Raro: Priapismo, Galactorrea, Hinchazón de pechos, trastorno menstrual

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración
Muy frecuente: Síntomas de abstinencia (discontinuación)[1,10]
Frecuente: Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, pirexia
Raro: Síndrome neuroléptico maligno[1], hipotermia

Estudios complementarios
Muy frecuente: Elevaciones de los niveles de triglicéridos en suero[1,11]
Elevaciones en el colesterol total (predominantemente colesterol LDL)[1,12], Disminuciones en el colesterol HDL[1,18], aumento de peso[9], Disminución de hemoglobina[23]
Frecuente: elevaciones de las transaminasas séricas (ALT, AST)[3] disminución del recuento de neutrófilos[1], glucosa en sangre aumentada a niveles de hiperglucemia[1,7], disminuciones en T_4 total[25], disminuciones en T_4 libre[25], disminuciones en T_3 total, aumentos en TSH[25]
Poco frecuente: Elevaciones de los niveles de gamma-GT[4], disminución de recuento de plaquetas[14] prolongación QT[1,13,19], disminuciones en T_3 libre
Raro: Elevaciones de la creatinfosfoquinasa en sangre[15]

(1) Véase Advertencias y precauciones especiales de uso.
(2) Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las primeras dos semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de quetiapina.
(3) se han observado aumentos asintomáticos de las transaminasas séricas (ALT, AST) o los niveles de gamma-GT en algunos pacientes tratados con quetiapina.
(4) Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante $alfa_1$ adrenérgica, quetiapina puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante la fase inicial de titulación de dosis. (Ver Advertencias y precauciones).
(5) se ha informado la exacerbación de una diabetes preexistente en casos muy raros.
(6) El cálculo de la frecuencia de estas ADRs sólo se ha tomado de los datos post-comercialización con la formulación de liberación inmediata de Etiasel.
(7) Glucosa en sangre en ayunas ≥ 7,0 mmol/l o una glucemia en ayunas ≥ 11,1 mmol/l, por lo menos en una ocasión.
(8) sólo se observó un aumento en la tasa de disfagia con quetiapina frente a placebo en los ensayos clínicos en depresión bipolar.
(9) Basado en un aumento > 7% en el peso corporal desde las condiciones iniciales. Ocurre predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en los adultos.
(10) Se han observado los siguiente síntomas de abstinencia en forma más frecuente en ensayos clínicos de monoterapia controlados con placebo, que evaluaron los síntomas de discontinuación: insomnio, nausea, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones disminuyó significativamente tras 1 semana post-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 por lo 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 por lo menos una ocasión. Un aumento del colesterol LDL de ≥30 mg/dl (≥0,769 mmol/l) ha sido muy comúnmente observado. El cambio promedio en los pacientes que tenían este aumento fue de 41,7 mg/dl (1,07 mmol/l).
(13) Véase el texto a continuación.

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

(14) plaquetas ≤100 x 10^9/l, por lo menos en una ocasión.
(15) Basándose en informes de reacciones adversas de ensayos clínicos de aumento de creatinfosfoquinasa sérica no asociado con síndrome neuroléptico maligno.
(16) Niveles de prolactina (pacientes> 18 años de edad): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) en hombres; >30 µg/l (>1304,34 pmol/l) en mujeres en cualquier momento.
(17) puede dar lugar a caídas.
(18) colesterol HDL <40 mg/dl (1,025 mmol/l) en hombres; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) en mujeres en cualquier momento.
(19) La incidencia de pacientes que tienen un cambio de QTc de <450 ms a ≥ 450 ms, con un aumento de ≥30 ms. En ensayos controlados con placebo con quetiapina, el cambio medio y la incidencia de pacientes que tienen un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.
(20) Cambio desde >132 mmol/l a <132 mmol/l, por lo menos en una ocasión.
(21) durante el tratamiento con Etiasel XR o poco después de la interrupción del tratamiento se notificaron casos de ideación y comportamiento suicida (ver Advertencias y Precauciones y Propiedades farmacodinámicas).
(22) Véase (Propiedades farmacodinámicas).
(23) se produjo disminución de la hemoglobina a ≤13 g/dl hombres, ≤12 g/dl en mujeres, al menos en una ocasión en el 11% de los pacientes con quetiapina en todas las pruebas incluidas las extensiones de estudio abierto. En ensayos a corto plazo controlados con placebo, se produjo disminución de la hemoglobina a ≤13 g/dl en hombres, ≤12 g/dl en mujeres, al menos en una ocasión en el 8,3% de los pacientes con quetiapina en comparación con el 6,2% de los pacientes tratados con placebo. En los ensayos de abstinencia a largo plazo al azar, el tiempo de inicio de la disminución de la hemoglobina es variable y la tendencia en la incidencia de la disminución de la hemoglobina se redujo con mayor exposición.
Estos informes a menudo se produjeron en el contexto de taquicardia, mareos, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardiaca/respiratoria subyacente.
(25) Sobre la base de los cambios desde la condición inicial normal hasta una valor potencial y clínicamente importante en cualquier momento posterior a la condición inicial en todos los ensayos. Los cambios en la T_4 total, T_4 libre, T_3 total y T_3 libre se definen como <0,8 X límite inferior de la normalidad (pmol/l) y el cambio en la TSH es >5 mUI/l en cualquier momento.
(26) Basado en el aumento de la frecuencia de los vómitos en pacientes de edad avanzada (65 años de edad).
Se han comunicado muy raramente casos de prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicable, paro cardíaca y torsades de pointes con el uso de los neurolépticos y se consideran efectos de clase.
En ensayos clínicos controlados con placebo a dosis fija a corto plazo, el tratamiento con quetiapina se asoció con disminución relacionada con la dosis de los niveles de hormona tiroidea. En ensayos clínicos a corto plazo controlados con placebo, la incidencia de los cambios potencial y clínicamente significativos en los niveles de la hormona tiroidea fueron: T_4 total: 3,4% para quetiapina frente a 0,6% para placebo; T_4 libre: 0,7% para quetiapina frente a 0,1% para placebo; T_3 total: 0,54% para quetiapina frente a 0,0% para el placebo y T_3 libre: 0,2% para quetiapina frente a 0,0% para el placebo. La incidencia de cambios en TSH fue de 3,2% para quetiapina frente a 2,7% para placebo. En ensayos de monoterapia a corto plazo controlados con placebo, la incidencia de cambios recíprocos potencial y clínicamente significativos en T_3 y TSH fue de 0,0% tanto para quetiapina como para placebo y 0,1% para quetiapina frente a 0,0% para placebo para los cambios en la T_4 y TSH. Estos cambios en los niveles de hormona tiroidea generalmente no están asociados con hipotiroidismo clínico sintomático. La reducción en T_4 total y libre fue máxima en las primeras seis semanas de tratamiento con quetiapina, sin reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En casi todos los casos, la interrupción del tratamiento con quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre el T_4 libre y total, independientemente de la duración del tratamiento. En ocho pacientes, donde se midió TBG, los niveles de TBG no se modificaron.

Niños y adolescentes (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 ADRs que se

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

producen en una categoría de mayor frecuencia en niños y adolescentes (10-17 años) que en la población de adultos o ADRs que no han sido identificados en la población adulta.

Las frecuencias de eventos adversos se clasifican de acuerdo a lo siguiente: Muy frecuente (>1/10), frecuente (>1/100, <1/10), poco frecuente (>1/1000, <1/100, rara (>1/10000, <1/1000) y muy rara (<1/10000).

Trastornos del metabolismo y nutricionales
Muy frecuente: Aumento del apetito
Estudios Complementarios
Muy frecuente: Aumentos en la prolactina[1], aumento de la presión arterial[2]

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuente: síntomas extrapiramidales[3]
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración
Frecuente: Irritabilidad[4]
(1) Niveles de prolactina (pacientes <18 años de edad): >20 mg/l (> 869,56 pmol / L) en hombres; > 26 mg/l (> 1130,428 pmol/l) en mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes tuvieron un aumento a un nivel de prolactina > 100 mg/l.
(2) Basado en los cambios por encima de los umbrales de importancia clínica (adaptado de los criterios del Instituto Nacional de Salud UK) o aumento > 0 mm Hg para la sistólica o >10 mm Hg para la presión arterial diastólica en cualquier momento, en dos estudios agudos (3-6 semanas) controlados con placebo en niños y adolescentes.
(3) Véase Propiedades farmacodinámicas.
(4) Nota: La frecuencia es consistente con la observada en adultos, pero la irritabilidad pueden estar asociados con diferentes implicaciones clínicas en niños y adolescentes en comparación con los adultos.

SOBREDOSIS
Se ha informado resultado mortal en los ensayos clínicos después de una sobredosis aguda de 13,6 gramos, y en post-comercialización en dosis tan bajas como 6 gramos de **ETIASEL®** solo. Sin embargo, la supervivencia también ha sido informada después de sobredosis agudas de hasta 30 gramos. En la experiencia post-comercialización, se han dado casos muy raros de sobredosis de quetiapina sola con resultado de muerte o de coma o prolongación de QT.
Pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular grave pueden tener un mayor riesgo de efectos de sobredosis. (Ver Advertencias y precauciones: Cardiovascular).
En general, los signos y síntomas informados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión.
Tratamiento de la sobredosis
No existe un antídoto específico para quetiapina. En casos de signos graves, deben considerarse la posibilidad de participación de medicamentos múltiples, y se recomiendan procedimientos de cuidados intensivos, incluyendo el establecimiento y el mantenimiento de una vía aérea abierta que asegure la oxigenación y ventilación adecuadas, y la supervisión y el apoyo del sistema cardiovascular. Considerando que la prevención de la absorción en sobredosis no ha sido investigada, puede considerarse lavaje gástrico (posterior a intubación, si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado junto con un laxante.
En casos de hipotensión refractaria por sobredosis de quetiapina los pacientes deben tratarse con medidas adecuadas tales como fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos (epinefrina y dopamina se deben evitar, ya que la estimulación

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

beta podría empeorar la hipotensión en el contexto de bloqueo alfa inducido por la quetiapina).
Debe mantenerse una estrecha supervisión médica y monitoreo hasta que el paciente se recupere.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología:
Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247
Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

MODO DE CONSERVACIÓN
Conservar por debajo de 30ºC.

PRESENTACIONES
Envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

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

Quetiapina [1] se refiere en todo el texto a ETIASEL® Comprimidos de quetiapina de liberación inmediata

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº. 54.730
Elaborado en Astrazeneca UK Ltd., Reino Unido

AstraZeneca S.A.
Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.
Tel.: 0800-333-1247
Directora Técnica: Nélida De Benedetti – Farmacéutica.

ETIASEL XR® y ETIASEL® son marcas registras del grupo de compañías AstraZeneca.
ETIASEL XR® es un producto protegido por patente, propiedad de AstraZeneca.

Fecha de última revisión: Enero 2012 (PP 10112417/ 21/22/23/24 UK)
Disposición ANMAT Nro.

FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155