



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N° 2139

BUENOS AIRES, 05 MAY 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018.207-09-5 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 autorización para importar las nuevas concentraciones de 25 – 100 – 200 y 300mg y la nueva forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS para la especialidad medicinal denominada: ETIASSEL XR / QUETIAPINA (como fumarato), inscripta bajo el Certificado N° 54.730.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra dentro de los términos legales de los Artículos 4°, 14° y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que las nuevas concentraciones y la nueva forma farmacéutica de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de REINO UNIDO, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N° 54730

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición N° 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 652 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar las nuevas concentraciones de 25 – 100 – 200 y 300mg, en su forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, para la especialidad medicinal denominada: ETIASSEL XR; inscripta bajo el Certificado N° 54.730.

54730
H



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN N° 2139

ARTICULO 2°.- Acéptase los datos característicos para las nuevas concentraciones y para la nueva forma farmacéutica, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3°.- Acéptense los proyectos de rótulos a fojas 556 a 567 y prospectos de fojas 568 a 651 a desglosar fojas 556 a 559 y de fojas 568 a 595 respectivamente.

ARTICULO 4°.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.730 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5°.- Inscribáanse las nuevas concentraciones y la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6°.- Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a sus efectos de inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de Autorización al correspondiente Certificado, efectúe la entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, junto con los proyectos de rótulos y prospectos autorizados. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N°: 1-0047-0000-018.207-09-5

DISPOSICION N°:

m.b.

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 2139 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.730 las nuevas concentraciones y la nueva forma farmacéutica, solicitadas por la firma ASTRAZENECA S.A. para la especialidad medicinal denominada ETIASSEL XR.

otorgada según Disposición N° 5603/08, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-005193-08-3.

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: ETIASSEL 25

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Clasificación ATC: NOS A

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar (DSM IV).

Vías de Administración: Oral.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: QUETIAPINA (COMO QUETIAPINA FUMARATO) 25mg.

Excipientes: Povidona 7,00mg, Fosfato Monoácido de Calcio 8,72mg, Celulosa Microcristalina 28,50mg, Lactosa Monohidrato 19,00mg, Amiloglicolato de Sodio 7,00mg, Estearato de Magnesio 1,00mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 1,56mg, Macrogol 400



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

0,31mg, Dióxido de Titanio 0,59mg, Óxido Férrico Rojo 0,02mg, Óxido Férrico Amarillo 0,02mg.

Envases/s Primario/s: Blister Aluminio PVC.

Origen del producto: Sintético.

Presentación: 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de Conservación: Conservar por debajo de 30° C.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Nombre Comercial: ETIASSEL 100

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Clasificación ATC: NO5 A

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar (DSM IV).

Vías de Administración: Oral.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: QUETIAPINA (COMO QUETIAPINA FUMARATO) 100mg.

Excipientes: Povidona 10,00mg, Fosfato Monoácido de Calcio 10,00mg, Celulosa Microcristalina 73,07mg, Lactosa Monohidrato 20,70mg, Amiloglicolato de Sodio 18,00mg, Estearato de Magnesio 3,10mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 3,91mg, Macrogol 400 0,78mg, Dióxido de Titanio 1,44mg, Óxido Férrico Amarillo 0,12mg.

MS
A



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Envases/s Primario/s: Blister Aluminio PVC.

Origen del producto: Sintético.

Presentación: 10, 20, 30, 50, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 50, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de Conservación: Conservar por debajo de 30° C.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Nombre Comercial: ETIASSEL 200

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Clasificación ATC: N05 A

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar (DSM IV).

Vías de Administración: Oral.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: QUETIAPINA (COMO QUETIAPINA FUMARATO) 200mg.

Excipientes: Povidona 20,00mg, Fosfato Monoácido de Calcio 20,00mg, Celulosa Microcristalina 146,14mg, Lactosa Monohidrato 41,40mg, Amiloglicolato de Sodio 36,00mg, Estearato de Magnesio 6,20mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 7,81mg, Macrogol 400 1,56mg, Dióxido de Titanio 3,13mg.

Envases/s Primario/s: Blister Aluminio PVC.

Origen del producto: Sintético.

Handwritten signature or initials, possibly "A13 A".



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Presentación: 10, 20, 30, 50, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 50, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de Conservación: Conservar por debajo de 30° C.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Nombre Comercial: ETIASSEL 300

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Clasificación ATC: NO5 A

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar (DSM IV).

Vías de Administración: Oral.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: QUETIAPINA (COMO QUETIAPINA FUMARATO) 300mg.

Excipientes: Povidona 30,00mg, Fosfato Monoácido de Calcio 30,00mg, Celulosa Microcristalina 219,21mg, Lactosa Monohidrato 62,10mg, Amiloglicolato de Sodio 54,00mg, Estearato de Magnesio 9,30mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 11,72mg, Macrogol 400 2,34mg, Dióxido de Titanio 4,69.

Envases/s Primario/s: Blister Aluminio PVC.

Origen del producto: Sintético.

Presentación: 10, 20, 30, 50, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 50, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

[Handwritten signature]



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Periodo de vida Útil: 36 meses.

Forma de Conservación: Conservar por debajo de 30° C.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: REINO UNIDO.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: ASTRAZENECA Ltd., Macclesfield, Cheshire, Reino Unido.-

Domicilio de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ASTRAZENECA UK LIMITED – SILK ROAD BUSINESS PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE, SK10 2NA, REINO UNIDO.

Proyecto de Rótulos de fojas 556 a 567 y prospectos de fojas 568 a 651, a desglosar fojas 556 a 559 y de fojas 568 a 595 respectivamente, que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización N° 54.730.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a ASTRAZENECA S.A., titular del Certificado de Autorización N° 54.730, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes..... **05 MAY 2010**

Expediente N° 1-0047-0000-018.207-09-5

DISPOSICION N°

m.b.

7 1 3 9

DR. CARLOS CHALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE ROTULO

ETIASSEL® 25

QUETIAPINA

Comprimidos Recubiertos.

Venta Bajo Receta Archivada Psi IV

Industria Inglesa

Envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 Comprimidos Recubiertos

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto "ETIASSEL® 25" contiene:

Quetiapina (como Quetiapina Fumarato) 25 mg,

Excipientes: Povidona, Fosfato Monoácido de Calcio, Celulosa Microcristalina, Lactosa Monohidrato, Amiloglicolato de Sodio, Estearato de Magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Macrogol 400, Dióxido de Titanio, Óxido Férrico Rojo, Óxido Férrico Amarillo, c.s.

INDICACIONES

Ver Prospecto adjunto.

MODO DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 54.730

Elaborado por:

AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Reino Unido

Director Técnico: Farmacéutico Germán D. Pezzenati

Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Pcia. de Bs. As.

Lote N°

Vencimiento:

MS



PROYECTO DE ROTULO

ETIASSEL® 100

QUETIAPINA

Comprimidos Recubiertos.

Venta Bajo Receta Archivada Psi IV

Industria Inglesa

Envases conteniendo 10, 20, 30, 50, 60 y 90 Comprimidos Recubiertos

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto "ETIASSEL® 100" contiene:

Quetiapina (como Quetiapina Fumarato) 100 mg,

Excipientes: Povidona, Fosfato Monoácido de Calcio, Celulosa Microcristalina, Lactosa Monohidrato, Amiloglicolato de Sodio, Estearato de Magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Macrogol 400, Dióxido de Titanio, Óxido Férrico Amarillo, c.s.

INDICACIONES

Ver Prospecto adjunto.

MODO DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 54.730

Elaborado por:

AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Reino Unido

Director Técnico: Farmacéutico Germán D. Pezzenati

Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Pcia. de Bs. As.

Lote N°

Vencimiento:

123



PROYECTO DE ROTULO

ETIASSEL® 200

QUETIAPINA

Comprimidos Recubiertos.

Venta Bajo Receta Archivada Psi IV

Industria Inglesa

Envases conteniendo 10, 20, 30, 50, 60 y 90 Comprimidos Recubiertos

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto "ETIASSEL® 200" contiene:

Quetiapina (como Quetiapina Fumarato) 200 mg,

Excipientes: Povidona, Fosfato Monoácido de Calcio, Celulosa Microcristalina, Lactosa Monohidrato, Amiloglicolato de Sodio, Estearato de Magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Macrogol 400, Dióxido de Titanio, c.s.

INDICACIONES

Ver Prospecto adjunto.

MODO DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 54.730

Elaborado por:

AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Reino Unido

Director Técnico: Farmacéutico Germán D. Pezzenati

Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Pcia. de Bs. As.

Lote N°

Vencimiento:

Mb
J



PROYECTO DE ROTULO

ETIASSEL® 300

QUETIAPINA

Comprimidos Recubiertos.

Venta Bajo Receta Archivada Psi IV

Industria Inglesa

Envases conteniendo 10, 20, 30, 50, 60 y 90 Comprimidos Recubiertos

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto "ETIASSEL® 300" contiene:

Quetiapina (como Quetiapina Fumarato) 300 mg,

Excipientes: Povidona, Fosfato Monoácido de Calcio, Celulosa Microcristalina, Lactosa Monohidrato, Amiloglicolato de Sodio, Estearato de Magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Macrogol 400, Dióxido de Titanio, c.s.

INDICACIONES

Ver Prospecto adjunto.

MODO DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 54.730

Elaborado por:

AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Reino Unido

Director Técnico: Farmacéutico Germán D. Pezzenati

Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Pcia. de Bs. As.

Lote N°

Vencimiento:

UB
H





PROYECTO DE PROSPECTO

ETIASSEL® 25, 100, 200, 300

QUETIAPINA 25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada Psi IV

Industria Inglesa

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de "Etiasel® 25" contiene:

Quetiapina (como Quetiapina Fumarato)	25 mg
Povidona	7,00 mg
Fosfato Monoácido de Calcio	8,72 mg
Celulosa Microcristalina	28,50 mg
Lactosa Monohidrato	19,00 mg
Amiloglicolato de Sodio	7,00 mg
Estearato de Magnesio	1,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,56 mg
Macrogol 400	0,31 mg
Dióxido de Titanio	0,59 mg
Óxido Férrico Rojo	0,02 mg
Óxido Férrico Amarillo	0,02 mg

Cada comprimido recubierto de "Etiasel® 100" contiene:

Quetiapina (como Quetiapina Fumarato)	100 mg
Povidona	10,00 mg
Fosfato Monoácido de Calcio	10,00 mg
Celulosa Microcristalina	73,07 mg
Lactosa Monohidrato	20,70 mg
Amiloglicolato de Sodio	18,00 mg
Estearato de Magnesio	3,10 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,91 mg
Macrogol 400	0,78 mg

JMS

APD

Dióxido de Titanio	1,44 mg
Óxido Férrico Amarillo	0,12 mg

Cada comprimido recubierto de "Etiasef® 200" contiene:

Quetiapina (como Quetiapina Fumarato)	200 mg
Povidona	20,00 mg
Fosfato Monoácido de Calcio	20,00 mg
Celulosa Microcristalina	146,14 mg
Lactosa Monohidrato	41,40 mg
Amiloglicolato de Sodio	36,00 mg
Estearato de Magnesio	6,20 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	7,81 mg
Macrogol 400	1,56 mg
Dióxido de Titanio	3,13 mg

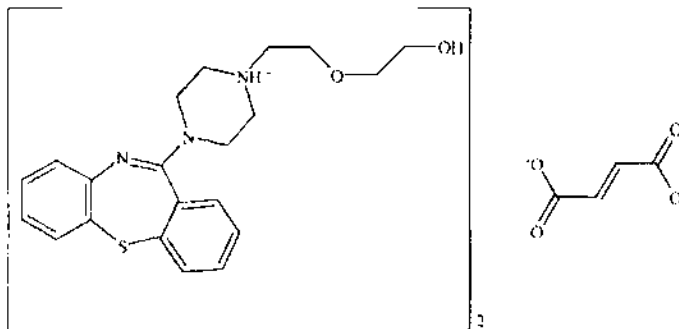
Cada comprimido recubierto de "Etiasef® 300" contiene:

Quetiapina (como Quetiapina Fumarato)	300 mg
Povidona	30,00 mg
Fosfato Monoácido de Calcio Dihidrato	30,00 mg
Celulosa Microcristalina	219,21 mg
Lactosa Monohidrato	62,10 mg
Amiloglicolato de Sodio	54,00 mg
Estearato de Magnesio	9,30 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	11,72 mg
Macrogol 400	2,34 mg
Dióxido de Titanio	4,69 mg

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

La designación química de la Quetiapina Fumarato es 11-[4-[2-(2-hidroxi)etil]-1-piperazinil]dibenzo-[b,f][1,4]tiazepina fumarato (sal 2:1). Todas las dosis están expresadas en miligramos de base. La fórmula estructural es:



DESCRIPCIÓN:

- Etiasei® 25: Comprimido recubierto - 6 mm redondo, biconvexo, de color durazno.
- Etiasei® 100: Comprimido recubierto - 8,5 mm redondo, biconvexo, de color amarillo.
- Etiasei® 200: Comprimido recubierto - 11 mm redondo, biconvexo, de color blanco.
- Etiasei® 300: Comprimido recubierto, con forma de cápsula, de color blanco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico.

INDICACIONES

Etiasei® está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar (DSM IV).

Trastorno Bipolar

Etiasei® está indicado para el tratamiento de:

- Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar.
- Episodios maníacos agudos asociados con trastorno bipolar I, ya sea en monoterapia como en tratamiento combinado con litio o valproato.

Handwritten signature

Handwritten signature

- Terapia de mantenimiento del trastorno bipolar I en tratamiento combinado con litio o valproato

Depresión

La eficacia de Etiasel® se demostró en dos estudios clínicos, idénticos, de 8 semanas de duración, doble ciego controlado con placebo, randomizados que incluyeron pacientes con trastorno bipolar I ó II((Ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES). La efectividad no se evaluó en forma sistemática más allá de 8 semanas.

Manía

La eficacia de Etiasel® en la manía bipolar aguda fue establecida en dos estudios de 12 semanas con monoterapia y un estudio de 3 semanas con terapia combinada de pacientes bipolares I inicialmente hospitalizados por manía aguda durante 7 días como máximo (Ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

La efectividad de Etiasel® no se evaluó sistemáticamente en estudios clínicos más allá de 12 semanas en monoterapia.

Mantenimiento

La eficacia de Etiasel® como tratamiento de mantenimiento combinado con litio o valproato fue establecida en dos estudios doble ciego controlado con placebo, randomizados, en pacientes con trastorno bipolar I (Ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Cuando se decide utilizar Etiasel® por periodos prolongados en trastorno bipolar, se deben reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios del fármaco a largo plazo en forma individual para cada paciente. (Ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN")

Esquizofrenia

Etiasel® está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia. La eficacia de Etiasel® en esquizofrenia fue establecida en estudios controlados a corto plazo (6 semanas) en pacientes esquizofrénicos hospitalizados. (Ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

La efectividad de Etiasel® en el uso a largo plazo, más allá de seis semanas, no ha sido sistemáticamente evaluada en ensayos controlados. Por lo tanto, el médico que elige usar Etiasel® por periodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo

531



plazo del fármaco para cada paciente en particular. (Ver "POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de Acción

Quetiapina es un antipsicótico atípico. Quetiapina y su metabolito activo plasmático en humanos, N-desalquil quetiapina, interactúan con una gran variedad de receptores de neurotransmisores. Quetiapina y N-desalquil quetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT₂) y por los de dopamina (receptores D₁ y D₂). Quetiapina presenta mayor afinidad para los receptores de serotonina (5HT₂) en el cerebro que para los receptores de dopamina (D₁ y D₂) cerebrales. Adicionalmente N-desalquil quetiapina tiene alta afinidad por los receptores de serotonina 5HT₁. Quetiapina y N-desalquil quetiapina tienen también alta afinidad hacia receptores histaminérgicos y adrenérgicos alfa₁, con una menor afinidad por receptores adrenérgicos alfa₂. Quetiapina no posee una afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos o los receptores de benzodiazepinas.

Efectos Farmacodinámicos

Quetiapina es activa en las pruebas de actividad antipsicótica; por ejemplo, la prueba de evitación condicionada.

También bloquea la acción de los agonistas de dopamina, medida desde el comportamiento o electrofisiológicamente y eleva las concentraciones de metabolitos de la dopamina, un indicador neuroquímico del bloqueo de los receptores D₂.

Los resultados de estudios en animales que permiten pronosticar la aparición de síntomas extrapiramidales (SEP), revelaron que la Quetiapina sólo produce una ligera catalepsia cuando se administran dosis eficaces para bloquear los receptores D₂, la Quetiapina causa reducción selectiva en la despolarización de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas A10, versus las neuronas nigroestriatales A9 involucradas en la función motora, y que la Quetiapina muestra una mínima capacidad distónica en monos sensibilizados con neurolépticos. El mecanismo por el cual N-desalquil quetiapina contribuye a la actividad farmacológica de Etiasel® en humanos no es conocido.

Handwritten initials or mark.



Eficacia Clínica

En tres ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se utilizaron dosis variables de Etiasel[®] de 75 a 750 mg/día, no se encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento con Etiasel[®] y placebo en cuanto a la incidencia de SEP o al consumo concomitante de anticolinérgicos.

En cuatro ensayos clínicos controlados se evaluaron dosis de hasta 800 mg/día de Etiasel[®] para el tratamiento de manía bipolar, en monoterapia y como terapia adyuvante a litio o valproato semisódico no se obtuvieron diferencias entre Etiasel[®] y placebo en la incidencia de SEP o respecto del uso concomitante de anticolinérgicos en los grupos tratados.

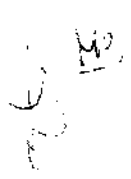
Etiasel[®] no produce aumentos sostenidos de prolactina. En un ensayo clínico en el que se administraron dosis fijas múltiples, no se detectaron diferencias en los niveles de prolactina al final del estudio entre Etiasel[®] y el rango de dosis recomendado y placebo.

En ensayos clínicos, se ha demostrado que Etiasel[®] es eficaz en el tratamiento de los síntomas tanto positivos como negativos de esquizofrenia. En un ensayo clínico contra clorpromazina, y dos estudios contra haloperidol, se ha demostrado que Etiasel[®] tiene la misma eficacia a corto plazo.

En ensayos clínicos, Etiasel[®] ha mostrado ser eficaz como monoterapia o como terapia adyuvante en la reducción de síntomas maníacos en pacientes con manía bipolar. La dosis media promedio de la última semana de Etiasel[®] en respondedores, fue de aproximadamente 600 mg y alrededor del 85% de los respondedores se encontraron en el rango de dosis de 400 a 800 mg por día.

En un meta-análisis de fármacos antipsicóticos atípicos, se ha informado que los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia presentaron incremento del riesgo de muerte comparado con placebo. Sin embargo, en dos estudios de 10 semanas de Etiasel[®] controlados con placebo en la misma población de pacientes (n=710; edad promedio: 83 años; rango: 56-99 años) la incidencia de mortalidad de los pacientes tratados con Etiasel[®] fue del 5,5% versus 3,2% en el grupo con placebo. Los pacientes en estos ensayos murieron por una variedad de causas que fueron consistentes con las esperadas en este tipo de población. Estos datos no determinaron una relación causal entre el tratamiento con Etiasel[®] y la muerte de los pacientes de edad avanzada con demencia.

En 4 ensayos clínicos en pacientes con episodios depresivos en trastorno bipolar I y bipolar II, con o sin cursos de ciclos rápidos, 51% de los pacientes tratados con





quetiapina tuvieron por lo menos 50% de mejora en la puntuación total de MADRS en la Semana 8 comparado con 37% de los pacientes tratados con placebo. El efecto antidepresivo fue significativo al Día 8 (Semana 1). Se tuvieron menos episodios de manía emergente del tratamiento con Etiasel[®] en comparación con placebo. En tratamientos continuados el efecto antidepresivo se mantuvo en pacientes tratados con Etiasel[®] (duración media de tratamiento de 30 semanas). Etiasel[®] redujo el riesgo de episodios de ánimo recurrente (maniaco y depresivo) en un 49%. Etiasel[®] fue superior a placebo en el tratamiento de síntomas de ansiedad asociados con depresión bipolar como se evaluó a través de un cambio medio a partir de la valoración basal a la Semana 8 en una puntuación total de HAM-A.

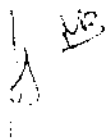
La eficacia de Etiasel[®] en el tratamiento de mantenimiento del trastorno Bipolar I se estableció en 2 ensayos controlados con placebo en pacientes (n=1326) que cumplieron los criterios del DSM-IV para trastorno Bipolar I. En los dos estudios, Etiasel[®] fue superior al placebo en aumentar el tiempo a la recurrencia de un evento del estado de ánimo. El efecto del tratamiento estuvo presente tanto en los episodios maníacos como en los depresivos. El efecto de Etiasel[®] fue independiente de cualquier subgrupo específico (estabilizador del humor asignado, sexo, edad, raza, episodio bipolar más reciente, o recurrencia de la depresión).

Propiedades Farmacocinéticas

Quetiapina se absorbe bien y tiene un amplio metabolismo después de la administración oral.

La administración con alimentos no afecta considerablemente la biodisponibilidad de Quetiapina. Quetiapina se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en 83%. Las concentraciones pico molares en estado de meseta del metabolito activo N-desalquil quetiapina son del 35% de aquellas observadas para Quetiapina. Las vidas medias de eliminación de Quetiapina y N-desalquil quetiapina son aproximadamente de 7 y 12 horas respectivamente.

Los ensayos clínicos demostraron que Etiasel[®] es eficaz cuando se administra dos veces al día. Esto fue confirmado por los resultados de un estudio basado en la tomografía con emisión de positrones (PET), en el cual se determinó que luego de la administración de Quetiapina, la ocupación de los receptores 5-HT₂ y D₂ se mantiene durante un periodo de hasta 12 horas.



La farmacocinética de Quetiapina y del N-desalquil quetiapina son lineales a través del rango de dosis aprobada y no difieren entre hombres y mujeres.

El *clearance* medio de Quetiapina en personas de edad avanzada es aproximadamente 30 a 50% menor que el registrado en adultos de 18 a 65 años.

El *clearance* plasmático medio de Quetiapina disminuyó en aproximadamente 25% en sujetos con insuficiencia renal severa (*clearance* de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m²) y en sujetos con insuficiencia hepática (cirrosis alcohólica estable), pero los valores individuales de *clearance* se encuentran dentro del rango correspondiente a sujetos normales. El promedio de la fracción molar de dosis de Quetiapina libre y el metabolito humano activo N-desalquil quetiapina excretado en orina es menor al 5%.

Quetiapina se metaboliza ampliamente, ya que después de la administración de Quetiapina marcada radiactivamente, el compuesto original representa menos del 5% de las sustancias relacionadas con el medicamento detectadas en la orina y las heces. Alrededor del 73% de la radioactividad se excreta en la orina y 21% en las heces.

Las investigaciones in vitro establecieron que la CYP3A4 es la principal enzima del citocromo P-450 que interviene en el metabolismo de Quetiapina. N-desalquil quetiapina es primariamente formado y eliminado vía CYP3A4.

En un estudio de dosis múltiple en voluntarios sanos para evaluar la farmacocinética de Quetiapina al ser administrada antes y durante el tratamiento con ketoconazol, la coadministración dio por resultado un aumento en la C_{max} media y el ABC de Quetiapina del 235% y 522%, respectivamente, con una disminución correspondiente en el *clearance* oral medio de 84%. La vida media promedio de Quetiapina aumentó de 2,6 a 6,8 horas, pero el t_{max} promedio no tuvo cambio.

Se determinó que Quetiapina y varios de sus metabolitos (incluyendo N-desalquil quetiapina) son inhibidores débiles de las actividades de las enzimas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 del citocromo P-450 humano in vitro. Esta inhibición in vitro es observada sólo a concentraciones aproximadas entre 5 y 50 veces más altas que aquellas observadas al rango de dosis de 300 a 800 mg/día en humanos. Sobre la base de estos resultados in vitro, es poco probable que la administración concomitante de Quetiapina con otros medicamentos produzca una inhibición clínicamente significativa del metabolismo del otro medicamento por las enzimas del citocromo P-450.



Datos preclínicos de seguridad

Estudios de toxicidad aguda

Quetiapina tiene una baja toxicidad aguda. Los hallazgos en ratones y ratas después de la administración oral (500 mg/kg) o intraperitoneal (100 mg/kg) fueron característicos de un medicamento neuroléptico eficaz y abarcaron disminución de la actividad motora, ptosis, pérdida del reflejo postural, fluido alrededor de la boca y convulsiones.

Estudios de toxicidad con la administración repetida

En estudios de dosis múltiples realizados en ratas, perros y monos, Quetiapina produjo los efectos esperados de un medicamento antipsicótico sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, sedación con dosis bajas y temblor, convulsiones y postración con dosis altas).

La hiperprolactinemia, inducida por la actividad antagónica de los receptores D₂ de dopamina, Quetiapina o sus metabolitos, varió entre especies pero fue más pronunciada en ratas; se observó una variedad de efectos similares a éste en el estudio de 12 meses como hiperplasia mamaria, aumento de peso de la hipófisis, disminución de peso del útero y aceleración del crecimiento de las hembras.

Se observaron efectos morfológicos y funcionales reversibles en el hígado, consistentes con la inducción de la enzima hepática, en ratones, ratas y monos. Se produjeron hipertrofia de células foliculares de la glándula tiroidea y cambios concomitantes en los niveles plasmáticos de la hormona tiroidea en ratas y monos.

La pigmentación de una serie de tejidos, en especial la tiroidea, no fue asociada con ningún efecto morfológico o funcional.

Se presentaron en perros, aumentos transitorios en la frecuencia cardíaca, sin estar acompañados por un efecto en la presión arterial.

Las cataratas triangulares posteriores observadas después de 6 meses en perros con dosis de 100 mg/kg/día fueron consistentes con la inhibición de la biosíntesis del colesterol en el cristalino. No se observaron cataratas en los monos "Cinomolgus" a los que se les administró hasta 225 mg/kg/día, ni en roedores.

El monitoreo en ensayos clínicos no reveló opacidades de la córnea relacionadas con el medicamento en seres humanos.

No se observó evidencia de reducción de neutrófilos o agranulocitosis en ninguno de los estudios de toxicidad.



Estudios de carcinogenicidad

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

En la rata macho (250 mg/kg/día) y el ratón (250 y 750 mg/kg/día), hubo una mayor incidencia de adenomas benignos de célula folicular tiroidea, consistente con mecanismos conocidos específicos de roedores, que resultan de la intensificación del *clearance* de tiroxina hepática.

Estudios de reproducción

Si bien en ratas se observaron efectos relacionados con los niveles elevados de prolactina (reducción marginal de la fertilidad de los machos y pseudogestación, prolongación de los períodos de diestro, aumento del intervalo antes del coito y reducción de la tasa de gestación), éstos no se aplican directamente a los seres humanos debido a las diferencias existentes entre las especies en cuanto al control hormonal de la reproducción.

Quetiapina no ejerce efectos teratogénicos.

Estudios de mutagénesis:

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

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Etiasei® puede administrarse con o sin alimentos.

Adultos

Para el tratamiento de esquizofrenia:

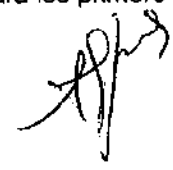
Etiasei® debe administrarse dos veces al día. La dosis total diaria para los primeros 4 días de terapia es de 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4).

A partir del Día 4, la dosis debe ser titulada al rango de dosis eficaz común de 300 a 450 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente, la dosis puede ajustarse entre 150 a 750 mg/día.

Para el tratamiento de episodios maníacos asociados con trastorno bipolar:

Etiasei® debe administrarse dos veces al día. Como monoterapia o como terapia adyuvante a estabilizadores del ánimo, la dosis total diaria para los primero cuatro días





de terapia es 100 mg (Día 1), 200 mg (Día 2); 300 mg (Día 3) y 400 mg (Día 4). Otros ajustes de dosificación hasta 800 mg por día al Día 6 deben realizarse en incrementos de no más de 200 mg al día.

La dosis puede ajustarse dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente, dentro del rango de 200 a 800 mg al día. La dosis eficaz común está en el rango de 400 a 800 al día.

Para el tratamiento de episodios depresivos en trastorno bipolar:

Etiasel® debe administrarse una vez al día a la hora de acostarse. La dosis diaria total para los primeros cuatro días de terapia es de 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 los ensayos clínicos, no se observó beneficio adicional en el grupo administrado con 600 mg comparado con el grupo de 300 mg. Los pacientes individuales pueden beneficiarse con una dosis de 600 mg. En pacientes individuales, en el caso de inquietudes sobre tolerancia, los ensayos clínicos indicaron que puede considerarse la reducción de dosis a un mínimo de 200 mg. Al tratar episodios depresivos en trastornos bipolares, el tratamiento debe iniciarse por médicos especializados en el tratamiento de trastornos bipolares

Para el Tratamiento de Mantenimiento en trastorno bipolar

No hay evidencia que responda cuanto tiempo el paciente tratado con Etiasel® debe permanecer en mantenimiento. Está recomendado que los pacientes respondedores sigan con el tratamiento más allá de la respuesta de la etapa aguda, con la menor dosis necesaria para mantener la remisión. Periódicamente deberían ser reevaluados para determinar la continuidad del mantenimiento.

Pacientes de edad avanzada

Al igual que otros antipsicóticos, Etiasel® debe usarse con precaución en las personas de edad avanzada, en particular al principio del período de administración. Los pacientes de edad avanzada deben comenzar el tratamiento con Etiasel® 25 mg/día. La dosis se debe aumentar diariamente, en incrementos de 25 a 50 mg, hasta alcanzar la dosis efectiva, la cual probablemente será menor que la empleada en pacientes más jóvenes.

Niños y adolescentes

No se han evaluado la seguridad y la eficacia de Etiasel® en niños y adolescentes, por lo cual no está aprobado su uso en estos grupos de edad.





Compromiso renal y hepático

El *clearance* oral de Quetiapina se reduce aproximadamente un 25% en los pacientes con compromiso renal o hepático, por lo cual debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática conocida.

Los pacientes con compromiso renal o hepático deben comenzar el tratamiento con Etiasel® 25 mg/día. La dosis se debe aumentar diariamente, en incrementos de 25 a 50 mg, hasta alcanzar la dosis efectiva.

Reiniciación del tratamiento en pacientes que lo han discontinuado

Aunque no hay datos específicos de como reiniciar un tratamiento discontinuado, es recomendable reiniciar una titulación cuando el intervalo de la terapéutica fue mayor a una semana, y reinstalar la dosis de mantenimiento si el tiempo transcurrido de discontinuación fue menor a los siete días.

Cambios en el tratamiento antipsicótico

No hay indicaciones sistemáticas sobre cómo proceder al cambio de otro antipsicótico hacia Etiasel® en pacientes esquizofrénicos o en lo concerniente a su uso combinado con otros antipsicóticos. Mientras la discontinuación inmediata del antipsicótico previo puede ser aceptable en algunos pacientes, en otros una discontinuación gradual puede ser más apropiada. En todos los casos el período de superposición de antipsicóticos debería ser minimizado. Cuando el cambio proviene de un antipsicótico de depósito, la terapia con Etiasel® debe iniciarse en lugar de la siguiente inyección programada del antipsicótico previo.

La necesidad de continuar con la medicación para SEP existentes debe ser revaluada en forma periódica.

CONTRAINDICACIONES

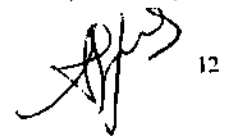
Etiasel® está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes de este producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia:

Los pacientes añosos con psicosis relacionada a demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos tienen un aumento en el riesgo de muerte comparado con placebo. El análisis de esos pacientes en 17 estudios controlados con placebo (moda



 12

de la duración: 10 semanas) reveló un riesgo de muerte en los pacientes tratados con droga de 1,6 a 1,7 veces que lo observado en pacientes tratados con placebo. En el curso de un estudio controlado de 10 semanas, la frecuencia de muertes en pacientes tratados con droga estuvo alrededor de 4,5%, en comparación con una frecuencia de alrededor del 2,6% en pacientes tratados con placebo

Si bien las causas de muerte variaron, la mayoría fueron de origen cardiovascular (por ej. insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosas (por ej. neumonía). **Etiasel® no está indicado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.**

Hiperprolactinemia:

Si bien en los estudios clínicos no se ha demostrado elevación de la prolactina con Etiasel®, se observó aumento en los niveles de prolactina en estudios con ratas y se asociaron con un aumento en las neoplasias de la glándula mamaria en ratas.

Estudios experimentales indican que, aproximadamente un tercio de las neoplasias mamarias en humanos son prolactina dependientes in vitro, un factor de potencial importancia en el caso de prescripción de estos fármacos en un paciente con cáncer de mama detectado previamente. A pesar que con compuestos que aumentan la prolactina se han reportado alteraciones tales como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia, en la mayoría de los pacientes se desconoce la significación clínica de las concentraciones séricas elevadas de prolactina.

Hasta la fecha no se ha detectado ni en los estudios clínicos, ni en los epidemiológicos una asociación entre la administración crónica de este tipo de fármacos y la tumorigénesis en humanos. La evidencia disponible se considera muy limitada para ser conclusiva en este momento.

Enfermedades cardiovasculares:

Etiasel® debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares conocidas, u otras condiciones que predisponen a la hipotensión.

Etiasel® puede producir hipotensión ortostática especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis; esto es más frecuente en pacientes de edad avanzada que en pacientes más jóvenes.



Prolongación del intervalo QT:

En estudios clínicos y en el uso de Quetiapina no se asoció con prolongación persistente del intervalo QT. Sin embargo, se observó prolongación del intervalo QT con sobredosis (ver SOBREDOSIS). Al igual que con otros antipsicóticos, se deberá tener precaución al prescribir quetiapina en pacientes con enfermedad cardiovascular o antecedentes familiares de prolongación de QT. También se deben tener precaución cuando se prescribe quetiapina con fármacos conocidos que aumentan el intervalo QT, y neurolépticos concomitantes, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome del QT prolongado congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocalcemia o hipomagnesemia (Ver Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción).

Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis:

En los ensayos clínicos y en la experiencia de poscomercialización, se han reportado eventos de leucopenia/neutropenia temporalmente relacionados con los fármacos antipsicóticos atípicos, incluyendo al Etiasel®. También se reportó agranulocitosis (incluyendo casos fatales). Los posibles factores de riesgo para leucopenia/neutropenia incluyen recuentos leucocitarios (GB) bajos existentes previamente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. Durante los primeros meses de terapia, los pacientes con recuentos leucocitarios bajos existentes previamente y con un antecedente de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos deben tener hemogramas completos (recuento de células sanguíneas) monitoreados con frecuencia y deben discontinuar Etiasel® ante el primer signo de disminución de los GB en ausencia de otros factores causales.

Los pacientes con neutropenia deben ser cuidadosamente controlados por fiebre u otros síntomas o signos de infección y se los debe tratar inmediatamente si dichos síntomas o signos ocurren. A los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos < 1000/ mm³) se les debe discontinuar Etiasel® y se les debe realizar el seguimiento de sus GB hasta la recuperación. (Ver "REACCIONES ADVERSAS").

Crisis convulsivas:

En los estudios clínicos han ocurrido convulsiones en 0,5% de los pacientes tratados con Etiasel® comparado con 0,2% de aquellos que recibieron placebo y 0,7% de los que recibieron drogas activas de control. Al igual que con otros antipsicóticos, se





recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes de crisis convulsivas o en aquellos con condiciones que potencialmente disminuyan el umbral convulsivo por ej. la demencia de Alzheimer. Las condiciones que disminuyen el umbral convulsivo son más prevalentes en la población mayor a 65 años.

Discinesia tardía:

Un síndrome de movimientos potencialmente irreversibles, involuntarios, discinéticos puede desarrollarse en pacientes tratados con drogas antipsicóticas. Si bien la frecuencia del síndrome parece ser más elevado en los pacientes de edad avanzada, especialmente en las mujeres ancianas, es imposible basarse en estimaciones de prevalencia para predecir, al instaurar el tratamiento antipsicótico, qué pacientes probablemente desarrollen el síndrome. Se desconoce si los productos medicinales antipsicóticos difieren en su potencial para causar discinesia tardía.

Se cree que el riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumenta en la medida que aumenta la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total de las drogas antipsicóticas administradas al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque es mucho menos común, después de períodos de tratamiento relativamente breves con dosis bajas.

No existe tratamiento conocido para casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome puede mejorar, de manera parcial o completa, si se discontinúa el tratamiento antipsicótico. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico en sí mismo puede suprimir (o suprimir de manera parcial) los signos y síntomas del síndrome y de ese modo puede posiblemente ocultar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto que la supresión sintomática posee en el curso a largo plazo del síndrome.

Dadas estas consideraciones, quetiapina debe prescribirse de manera que con mayor probabilidad minimice la ocurrencia de la disquinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico por lo general debe reservarse para los pacientes que parecen sufrir de una enfermedad crónica que (1) se sabe que responde a las drogas antipsicóticas, y (2) para quienes los tratamientos alternativos, igualmente efectivos pero potencialmente menos nocivos, no se encuentran disponibles o no son apropiados. En pacientes que no requieren tratamiento crónico, debe buscarse la dosis más pequeña y el tratamiento de más corta duración que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de tratamiento continuo debe reevaluarse periódicamente.





Si los signos y síntomas de la disquinesia tardía aparecen en un paciente tratado con quetiapina, debe considerarse la discontinuación de la droga. Sin embargo, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con quetiapina a pesar de la presencia del síndrome.

Síndrome neuroléptico maligno:

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado con el tratamiento antipsicótico, incluido Etiasel®. Sus manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK). En tal caso, debe suspenderse la administración de Etiasel® y aplicarse un tratamiento médico adecuado.

Reacciones agudas de abstinencia:

Los síntomas agudos de abstinencia, tales como insomnio, náuseas, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareos e irritabilidad se han descrito en raras ocasiones luego de la suspensión abrupta de antipsicóticos. También se puede presentar recurrencia de síntomas psicóticos, y se ha reportado la aparición de trastornos de la motilidad involuntaria (tales como acatisia, distonía y discinesia). Es aconsejable la abstinencia gradual durante un período de por lo menos una o dos semanas (Ver REACCIONES ADVERSAS).

Suicidio

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente al trastorno bipolar y a la esquizofrenia. Una estrecha supervisión de los pacientes de alto riesgo debe acompañar al tratamiento farmacológico. Las prescripciones de Etiasel deben ser escritas para la cantidad más pequeña de comprimidos consistente con un buen tratamiento del paciente con el fin de reducir el riesgo de una sobredosis. En 2 estudios clínicos de 8 semanas en pacientes con depresión bipolar (n=1048) la incidencia de ideación suicida o intento de suicidio emergente del tratamiento fue baja o similar al placebo (Etiasel® 300 mg, 6/350, 1,7%; Etiasel® 600 mg, 9/348, 2,6%; Placebo 7/347, 2,0%).

Hipotiroidismo:

Los ensayos clínicos con Etiasel® demostraron una disminución relacionada con la dosis de la tiroxina total y libre (T4) de un 20% aproximadamente en el rango de dosis terapéutica más alto y fue máxima en las primeras dos a cuatro semanas de

Handwritten mark

Handwritten signature

tratamiento y se mantuvo sin adaptación o progresión durante el tratamiento crónico ulterior. En general, estos cambios no tuvieron significación clínica y en la mayoría de los pacientes la TSH se mantuvo sin cambios y las concentraciones de TBG se mantuvieron sin cambios. En casi todos los casos, la interrupción del tratamiento con Etiasel[®] se asoció con una reversión de los efectos sobre la T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento. Alrededor del 0,7% (26/3489) de los pacientes tratados con Etiasel[®] experimentaron aumentos de la TSH en estudios en monoterapia. Seis de los pacientes con incrementos de TSH requirieron tratamiento de reemplazo tiroideo. En los estudios en manía como adyuvante, donde Etiasel[®] se agregó al litio o al divalproex, el 12% (24/196) de los pacientes tratados con Etiasel[®] en comparación con el 7% (15/203) de los pacientes tratados con placebo tuvieron concentraciones elevadas de TSH. De los pacientes tratados con Etiasel[®] con concentraciones elevadas de TSH, 3 tuvieron, en forma simultánea, concentraciones bajas de T4 libre.

Elevación de colesterol y triglicéridos:

En los estudios de esquizofrenia, la proporción de pacientes con elevaciones a niveles de colesterol ≥ 240 mg/dl y de triglicéridos ≥ 200 mg/dl fueron 16% y 23% respectivamente, para los pacientes tratados con Etiasel[®], en comparación con 7% y 16% respectivamente, para los que recibieron placebo. En los estudios de depresión bipolar, la proporción de pacientes con elevaciones de colesterol y triglicéridos a tales niveles fueron 9% y 14% respectivamente, para los pacientes tratados con Etiasel[®], en comparación con 6% y 9% respectivamente, para los que recibieron placebo.

Elevación de transaminasas:

Se han reportado elevaciones transitorias y reversibles de transaminasas séricas (principalmente transaminasa glutámico-pirúvica). En los estudios de esquizofrenia, la proporción de pacientes con elevaciones de transaminasas >3 veces el límite superior del rango normal de referencia, en un conjunto de estudios controlados contra placebo de 3 a 6 semanas, fue aproximadamente 6% para Etiasel[®], en comparación con 1% para el placebo. En los estudios de manía bipolar aguda, la proporción de pacientes con elevaciones de transaminasas >3 veces el límite superior del rango normal de referencia, en un conjunto de estudios controlados contra placebo de 3 a 12 semanas, fue aproximadamente 1%, tanto para Etiasel[®] como para el placebo. Estas elevaciones de transaminasas tuvieron lugar usualmente dentro de las 3 primeras semanas de

10/10/13



tratamiento con el fármaco, y rápidamente retornaron a los niveles previos al estudio sin que se discontinuara el tratamiento con Etiasel®. En los estudios de depresión bipolar, la proporción de pacientes con elevaciones de transaminasas >3 veces el límite superior del rango normal de referencia, en dos estudios controlados contra placebo de 8 semanas, fue 1% para Etiasel® y 2% para el placebo.

Interacciones (Ver "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN"):

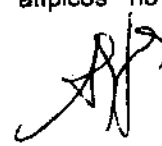
El uso concomitante de Etiasel® con inductores de enzimas hepáticas, tales como carbamazepina, puede reducir considerablemente la exposición sistémica a Quetiapina. Según la respuesta clínica, puede ser necesario considerar la posibilidad de aumentar la dosis de Etiasel® cuando se lo administra concomitantemente con un inductor de enzimas hepáticas.

Durante la administración concomitante de fármacos inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como los antimicóticos azólicos, los antibióticos macrólidos e inhibidores de la proteasa), las concentraciones plasmáticas de Quetiapina pueden ser significativamente mayores a las observadas en los pacientes de estudios clínicos. En consecuencia, se deberán administrar dosis inferiores de Etiasel®. Se deberá considerar especialmente a los pacientes ancianos o debilitados. La relación beneficio-riesgo requiere consideración individual para cada paciente.

Hiperglucemia y Diabetes mellitus:

En pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo la Quetiapina, se reportó hiperglucemia, en algunos casos severa y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte (Ver "REACCIONES ADVERSAS"). La evaluación de la relación entre la administración de antipsicóticos atípicos y anomalías de la glucosa se ve complicada por la posibilidad de un aumento del antecedente de riesgo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y por el incremento de la incidencia de diabetes mellitus en la población general. Dado estos elementos de confusión, no se comprende completamente la relación entre la administración de antipsicóticos atípicos y las reacciones adversas relacionadas con hiperglucemia. No obstante, los estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia emergente del tratamiento en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Las estimaciones precisas de reacciones adversas relacionadas con hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos no están



 18

disponibles. Los pacientes con un diagnóstico demostrado de diabetes mellitus que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados regularmente por agravamiento en el control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que están iniciando tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizar pruebas de glucosa en sangre en ayunas al comienzo del tratamiento y en forma periódica durante el tratamiento. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser monitoreado para detectar síntomas de hiperglucemia incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizar pruebas de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia resolvió cuando se discontinuó la administración del antipsicótico atípico; no obstante, algunos pacientes necesitan continuar con el tratamiento antidiabético a pesar de la discontinuación del fármaco sospechado.

Priapismo:

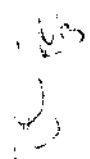
Se ha reportado un caso de priapismo en un paciente que recibía Etiasel® antes del inicio de la comercialización. Si bien no se ha establecido la relación causal con el uso de Etiasel®, se ha reportado que otros fármacos con efectos bloqueantes alfa-adrenérgicos inducen priapismo, y es posible que Etiasel® comparta esta capacidad. El priapismo severo puede requerir una intervención quirúrgica.

Regulación de la temperatura corporal:

Si bien no se ha reportado con Etiasel®, la perturbación de la capacidad del organismo para reducir la temperatura corporal central ha sido atribuida a los agentes antipsicóticos. Se aconseja precaución apropiada al prescribir Etiasel® a pacientes que experimentarán condiciones que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ej. ejercicios extenuantes, exposición a calor extremo, recibir medicación concomitante con actividad anticolinérgica o estar expuesto a deshidratación.

Disfagia:

Se han asociado alteración de la movilidad esofágica y aspiración con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía aspirativa es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada, en particular, los que padecen demencia



tipo Alzheimer avanzada. Etiasel® y otros fármacos antipsicóticos deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía aspirativa.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los riesgos de utilizar Etiasel® en combinación con otros fármacos no se han evaluado de manera exhaustiva en estudios sistemáticos. Dados los efectos primarios del SNC de Etiasel®, se debe tener precaución al tomarlo con otros fármacos de acción central. La Quetiapina potenció los efectos cognitivos y motores del alcohol en un ensayo clínico llevado a cabo en sujetos con trastornos psicóticos seleccionados; las bebidas alcohólicas deben limitarse mientras se tome Quetiapina.

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

Etiasel® puede antagonizar los efectos de levodopa y de agonistas dopaminérgicos.

El efecto de otros fármacos con Quetiapina

Fenitoína

La coadministración de la Quetiapina (250 mg tres veces/día) y fenitoína (100 mg tres veces/día) aumentó 5 veces el clearance oral medio de la Quetiapina. Puede requerirse aumento de la dosis de Seroquel® para mantener el control de los síntomas de la esquizofrenia en pacientes que reciben Quetiapina y fenitoína, u otros inductores de enzimas hepáticas (por ejemplo, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, glucocorticoides). Se debe tener precaución si se suspende la fenitoína y se reemplaza por un no inductor (por ejemplo, valproato) (Ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Valproato

La coadministración de Quetiapina (150 mg dos veces al día) y valproato (500 mg dos veces al día) aumentó la concentración plasmática máxima media de la Quetiapina en estado de equilibrio en un 17% sin afectar el grado de absorción o clearance oral medio.

Tioridazina

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

Cimetidina

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

Handwritten initials

Handwritten signature

Inhibidores del P450 3A

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

Fluoxetina, Imipramina, Haloperidol, y Risperidona

La coadministración de fluoxetina (60 mg una vez por día); imipramina (75 mg dos veces al día), haloperidol (7,5 mg dos veces al día), o risperidona (3 mg dos veces al día) con Quetiapina (300 mg dos veces al día) no alteró la farmacocinética de la Quetiapina en el estado de equilibrio.

Efecto de la Quetiapina sobre otros fármacos

Lorazepam

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

Divalproex

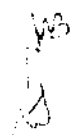
La concentración máxima media y el grado de absorción del ácido valproico total y libre en estado de equilibrio disminuyeron en un 10 a 12% cuando se administró divalproex (500 mg dos veces al día) con Quetiapina (150 mg dos veces al día). El clearance oral medio del ácido valproico total (administrado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

Litio

La administración concomitante de la Quetiapina (250 mg tres veces al día) con litio no tuvo efecto en ninguno de los parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio del litio.

Antipirina

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





Embarazo:

Embarazo Categoría C

El potencial teratogénico de la Quetiapina se estudió en ratas Wistar y en conejos Dutch Belted administrados durante el período de organogénesis. No se detectó ninguna evidencia de efecto teratogénico en las ratas con dosis de 25 a 200 mg/kg o 0,3 a 2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m^2 o en conejos con 25 a 100 mg/kg o 0,6 a 2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m^2 . Sin embargo, hubo evidencia de toxicidad embrio-fetal. Se detectaron retrasos en la osificación esquelética de los fetos de ratas con dosis de 50 y 200 mg/kg (0,6 y 2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m^2) y en conejos con 50 y 100 mg/kg (1,2 y 2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m^2). El peso corporal fetal se redujo en los fetos de ratas con 200 mg/kg y en los fetos de conejos con 100 mg/kg (2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m^2 para ambas especies). Hubo un aumento de la incidencia de una anomalía menor de partes blandas (pliegue carpiano/tarsal) en los fetos de conejos con una dosis de 100 mg/kg (2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m^2). Se observó evidencia de toxicidad materna (es decir, disminuciones en el aumento de peso corporal y/o muerto) con la dosis alta en el estudio de ratas y con todas las dosis en el estudio de conejos. En un estudio reproductivo peri/postnatal llevado a cabo en ratas, no se observaron efectos relacionados con el fármaco con dosis de 1, 10, y 20 mg/kg o 0,01, 0,12, y 0,24 veces la dosis humana máxima en base mg/m^2 . Sin embargo, en un estudio peri/postnatal preliminar, hubo aumentos en la muerte fetal y de crías, y disminuciones en el peso medio de las crías con 150 mg/kg, o 3,0 veces la dosis humana máxima en base mg/m^2 .

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y la Quetiapina debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Trabajo de Parto y Parto:

Se desconoce efecto de Quetiapina en el trabajo de parto y parto en seres humanos.

Handwritten initials

Handwritten signature

Período de Lactancia:

La Quetiapina se excretó en la leche de los animales tratados durante la lactancia. Se desconoce si la misma se excreta en la leche humana. No se recomienda la lactancia para las mujeres que están recibiendo Etiasel®.

Uso Pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Etiasel® en pacientes pediátricos. Si se considera el uso de Etiasel en niños o adolescentes se deberá hacer un balance de los potenciales riesgos con la necesidad clínica.

Uso Geriátrico:

De los 3700 pacientes aproximadamente de los estudios clínicos con Etiasel®, 7% (232) tenían 65 años de edad o más. En general, no hubo evidencia de ninguna tolerabilidad diferente de Etiasel® en las personas de edad avanzada en comparación con adultos más jóvenes. De todos modos, la presencia de factores que pudieran disminuir la depuración farmacocinética, aumentar la respuesta farmacodinámica al Etiasel® o causar una menor tolerancia o hipotensión ortostática, en las personas de edad avanzada deberá considerarse comenzar con una dosis más baja, un ajuste de dosis más lento, y un cuidadoso control durante el período inicial de dosificación. La depuración plasmática media de Etiasel® disminuyó en un 30% a 50% en los pacientes de edad avanzada cuando se los comparó con pacientes más jóvenes (Ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Efecto sobre la capacidad para conducir un vehículo y operar maquinaria:

Dado que Etiasel® puede ocasionar somnolencia, se deberá aconsejar precaución a los pacientes que operen maquinaria peligrosa, incluidos los automotores.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas medicamentosas más frecuentemente reportadas con Etiasel® son: somnolencia, mareos, sequedad bucal, astenia leve, constipación, taquicardia, hipotensión ortostática y dispepsia.

Al igual que con otros antipsicóticos, se han asociado con Etiasel® síncope, síndrome neuroléptico maligno, leucopenia, neutropenia y edema periférico.

KB
2/2



Las incidencias de las reacciones adversas asociadas al tratamiento con Etiasel® se tabulan a continuación en el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), Grupo de Trabajo III, 1995:

Las frecuencias de los eventos adversos se clasifican de acuerdo a lo siguiente: Muy común (>1/10), común (>1/100, <1/10), poco frecuente (>1/1000, <1/100), raro (>1/10.000, <1/1000) y muy raro (<1/10.000).

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Común: Leucopenia

Poco frecuente: Eosinofilia

Trastornos del sistema inmune

Poco frecuente: Hipersensibilidad

Muy raro: Reacción anafiláctica

Trastornos metabólicos y nutricionales

Muy raro: Diabetes Mellitus^{1, 6, 14}

Trastornos del sistema nervioso

Muy comunes: Mareo,^{1, 5} somnolencia²

Común: Síncope,^{1, 5} síntomas extrapiramidales^{1, 13}

Poco frecuente: Convulsión,¹ Síndrome de piernas inquietas, disartria

Trastornos cardíacos

Común: Taquicardia^{1, 5}

Trastornos oculares

Común: Visión borrosa

Trastornos vasculares

Común: hipotensión ortostática^{1, 5}

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: Rinitis

Trastornos gastrointestinales

Muy común: Boca seca

Común: Estreñimiento, dispepsia

Poco frecuente: Disfagia¹²

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas

Raro: Priapismo

Handwritten signature

Handwritten signature

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy común: Síntomas de abstinencia (discontinuación) ^{1,9}

Común: Astenia leve, edema periférico

Raro: Síndrome neuroléptico maligno³

Investigaciones

Muy común: Elevaciones de los niveles de triglicéridos en suero,¹⁰ elevaciones en el colesterol total (predominantemente colesterol LDL)¹¹

Común: Aumento de peso,³ elevaciones de las transaminasas séricas (ALT, AST),⁴ disminución de recuento de neutrófilos,⁷ glucosa en sangre aumentada a niveles de hiperglucemia^{8,14}

Poco frecuente: Elevaciones de los niveles de gamma-GT⁴

(1) Ver Advertencias y Precauciones

(2) Se puede producir somnolencia generalmente durante las primeras dos semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de Etiasel[®].

(3) Se produce predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento.

(4) Se observaron elevaciones asintomáticas de transaminasas séricas (ALT, AST) o de niveles de gamma-GT en algunos pacientes administrados con Etiasel[®].

(5) Al igual que con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa 1 adrenérgica, Etiasel[®] puede inducir hipotensión ortostática, asociada a mareo, taquicardia y en algunos pacientes síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de dosis.

(6) Muy raramente se han comunicado casos de exacerbación de diabetes pre-existente.

(7) En ensayos de monoterapia controlados con placebo en pacientes con recuento de neutrófilos basal de $\geq 1,5 \times 10^9/l$, la incidencia de por lo menos un evento de recuento de neutrófilos de $< 1,5 \times 10^9/l$ fue de 1,72% en pacientes tratados con Etiasel[®] comparado con 0,73% en pacientes tratados con placebo. En todos los ensayos clínicos (controlados con placebo, abiertos, con comparador activo, en pacientes con recuento de neutrófilos basal de $\geq 1,5 \times 10^9/l$), la incidencia de por lo menos un evento de recuento de neutrófilos de $< 0,5 \times 10^9/l$ fue de 0,21% en pacientes tratados con Etiasel[®] y 0% en pacientes tratados con placebo y la incidencia $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ fue de 0,75% en pacientes tratados con Etiasel[®] y 0,11% en pacientes tratados con placebo.

(8) Glucosa en sangre en ayunas ≥ 126 mg/dl o glucosa en sangre no en ayunas ≥ 200 mg/dl por lo menos en una ocasión.

(9) Se han observado los siguientes síntomas de abstinencia en forma más frecuente en ensayos clínicos controlados con placebo, que evaluaron síntomas de discontinuación de monoterapia controlados con placebo, que evaluaron síntomas de discontinuación: insomnio, náusea, dolor de cabeza, diarrea, vómito, mareo e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones disminuyó significativamente tras 1 semana post-discontinuación.

(10) Triglicéridos ≥ 200 mg/dl en por lo menos una ocasión.

(11) Colesterol ≥ 240 mg/dl en por lo menos una ocasión.





Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy común: Síntomas de abstinencia (discontinuación)^{1,9}

Común: Astenia leve, edema periférico

Raro: Síndrome neuroléptico maligno¹

Investigaciones

Muy común: Elevaciones de los niveles de triglicéridos en suero,¹⁰ elevaciones en el colesterol total (predominantemente colesterol LDL)¹¹

Común: Aumento de peso,³ elevaciones de las transaminasas séricas (ALT, AST),⁴ disminución de recuento de neutrófilos,⁷ glucosa en sangre aumentada a niveles de hiperglucemia^{8,14}

Poco frecuente: Elevaciones de los niveles de gamma-GT⁴

(1) Ver Advertencias y Precauciones

(2) Se puede producir somnolencia generalmente durante las primeras dos semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de Etiasel[®].

(3) Se produce predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento

(4) Se observaron elevaciones asintomáticas de transaminasas séricas (ALT, AST) o de niveles de gamma-GT en algunos pacientes administrados con Etiasel[®].

(5) Al igual que con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa 1 adrenérgica, Etiasel[®] puede inducir hipotensión ortostática, asociada a mareo, taquicardia y en algunos pacientes síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de dosis.

(6) Muy raramente se han comunicado casos de exacerbación de diabetes pre-existente.

(7) En ensayos de monoterapia controlados con placebo en pacientes con recuento de neutrófilos basal de $\geq 1,5 \times 10^9/l$, la incidencia de por lo menos un evento de recuento de neutrófilos de $< 1,5 \times 10^9/l$ fue de 1,72% en pacientes tratados con Etiasel[®] comparado con 0,73% en pacientes tratados con placebo. En todos los ensayos clínicos (controlados con placebo, abiertos, con comparador activo, en pacientes con recuento de neutrófilos basal de $\geq 1,5 \times 10^9/l$), la incidencia de por lo menos un evento de recuento de neutrófilos de $< 0,5 \times 10^9/l$ fue de 0,21% en pacientes tratados con Etiasel[®] y 0% en pacientes tratados con placebo y la incidencia $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ fue de 0,75% en pacientes tratados con Etiasel[®] y 0,11% en pacientes tratados con placebo.

(8) Glucosa en sangre en ayunas ≥ 126 mg/dl o glucosa en sangre no en ayunas ≥ 200 mg/dl por lo menos en una ocasión.

(9) Se han observado los siguientes síntomas de abstinencia en forma más frecuente en ensayos clínicos controlados con placebo, que evaluaron síntomas de discontinuación de monoterapia controlados con placebo, que evaluaron síntomas de discontinuación: insomnio, náusea, dolor de cabeza, diarrea, vómito, mareo e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones disminuyó significativamente tras 1 semana post-discontinuación.

(10) Triglicéridos ≥ 200 mg/dl en por lo menos una ocasión.

(11) Colesterol ≥ 240 mg/dl en por lo menos una ocasión.

Handwritten mark

Handwritten signature

En casos de intoxicación severa, debe considerarse la posibilidad de que otros medicamentos estén implicados, por lo que se recomienda la aplicación de procedimientos médicos intensivos, tales como establecer y mantener vías respiratorias permeables, garantizar una oxigenación y ventilación adecuadas y supervisar y apoyar el aparato cardiovascular.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología:

Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna): (011) 4300-2115

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

MODO DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C.

PRESENTACIONES:

"ETIASSEL[®] 25": Envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

"ETIASSEL[®] 100": Envases conteniendo 10, 20, 30, 50, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

"ETIASSEL[®] 200": Envases conteniendo 10, 20, 30, 50, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

"ETIASSEL[®] 300": Envases conteniendo 10, 20, 30, 50, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

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

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

ETIASSEL[®] son marcas registradas del grupo de compañías AstraZeneca.

ETIASSEL[®] es un producto protegido por patente, propiedad de AstraZeneca

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 54.730

Elaborado en:

AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Reino Unido

AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Bs. As.

Tel: 0800 333 1247

Director Técnico: Dr. Germán D. Pezzenati – Farmacéutico.

Fecha última de revisión: 23/10/2009

Prospecto aprobado por la ANMAT Disp. N°

Handwritten initials

Handwritten signature

SOBREDOSIS

En los ensayos clínicos, se reportó supervivencia con sobredosis agudas de hasta 30 gramos de quetiapina. La mayoría de los pacientes que tomaron una sobredosis no experimentaron reacciones adversas o se recuperaron por completo de las reacciones reportadas. En un ensayo clínico se reportó un fallecimiento después de una sobredosis de 13,6 gramos de Quetiapina sola. En general, los signos y síntomas comunicados correspondieron a una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del medicamento, es decir, somnolencia, sedación, taquicardia e hipotensión. Pacientes con severa enfermedad cardiovascular preexistente pueden presentar un riesgo incrementado a los efectos de la sobredosis. Un caso, involucrando una sobredosis estimada de 9600 mg, se asoció con hipopotasemia y bloqueo cardíaco de primer grado. En la experiencia de poscomercialización hubo muy raros reportes de sobredosis con Etiasel® solo resultando en muerte, coma o prolongación del QT.

Tratamiento de la Sobredosis.

En caso de una sobredosis aguda, establecer y mantener una vía respiratoria y asegurar una adecuada oxigenación y ventilación. Se debe considerar el lavado gástrico (después de la intubación, si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado junto con un laxante. La posibilidad de obnubilación, convulsión o reacción distónica cabeza o cuello luego de la sobredosis puede aumentar el riesgo de aspiración por vómitos. El monitoreo cardiovascular debe comenzar inmediatamente y debe incluirse el monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias. Si se administra la terapia antiarrítmica, la disopiramida, procainamida y quinidina acarrear un peligro teórico de efectos aditivos que prolongan el QT cuando se administran a pacientes con sobredosis aguda de Etiasel®. De manera similar es razonable esperar que las propiedades bloqueadoras α -adrenérgicas del bretilio podrían ser aditivas para aquellas de quetiapina, causando una hipotensión problemática

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



(12) Se observó un aumento en el índice de disfgia con Etiasel[®] vs placebo en los ensayos clínicos en depresión bipolar.

(13) Véase texto a continuación.

(14) El cálculo de frecuencia para estos RAMs ha sido tomado a partir de los datos de comercialización solamente.

En ensayos clínicos controlados con placebo, de corta duración, en depresión bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue de 8,9% para Etiasel[®] comparado con 3,8% para el placebo, aunque la incidencia de los eventos adversos individuales fue generalmente baja y no excedió el 4% en ninguno de los grupos de tratamiento. En ensayos clínicos controlados con placebo, de corta duración, en esquizofrenia y trastorno bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue similar a la del placebo (esquizofrenia: 7,8% para Etiasel[®] y 8,0% para placebo; trastorno bipolar: 11,2% para Etiasel[®] y 11,4% para placebo).

Casos de prolongación de QT, arritmia ventricular, muerte repentina inexplicable, paro cardíaco, torsades de pointes han sido informados como poco frecuentes con el uso de neurolépticos y se consideran efectos de clase (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

El tratamiento con Etiasel[®] se asoció con disminuciones pequeñas relacionadas con la dosis en niveles de hormonas tiroideas, particularmente T₄ total y T₄ libre. La reducción en T₄ total y libre fue máxima dentro de las primeras dos a cuatro semanas del tratamiento con Etiasel[®], sin más reducción durante el tratamiento a largo plazo. En casi todos los casos, la suspensión del tratamiento con Etiasel[®] se asoció con una reversión de los efectos en el T₄ total y libre, independientemente de la duración del tratamiento. Pequeñas reducciones en T₃ total y T₃ reverso fueron observadas solamente a dosis elevadas. Los niveles de TBG no cambiaron y en general, no se observaron incrementos en TSH, sin indicación que Etiasel[®] provoca hipertiroidismo clínicamente relevante.

Se informado sobre la exacerbación de diabetes pre-existente en casos muy poco frecuentes durante el tratamiento con quetiapina.

Al igual que con otros antipsicóticos, Etiasel[®] puede asociarse con aumento de peso, predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento.

Se han informado reacciones agudas por abstinencia (Ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Post-comercialización

Se han informado casos de ictericia.



