



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

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

DISPOSICIÓN N° 7002

BUENOS AIRES, 10 NOV 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011.281-10-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A. solicita autorización para importar la nueva concentración de 150mg, forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos de liberación prolongada para la especialidad medicinal denominada: SEROQUEL XR / QUETIAPINA FUMARATO, inscripta bajo el Certificado N° 46.865.

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 4º, 14º y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que la nueva concentración de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de CANADÁ, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92.

5



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

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

DISPOSICIÓN N° 7002

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 417 y 418 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 MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración de 150mg, en su forma farmacéutica: comprimidos recubiertos de liberación

5



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

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

DISPOSICIÓN N° 7002

prolongada para la especialidad medicinal denominada: SEROQUEL XR 150 / QUETIAPINA FUMARATO; inscripta bajo el Certificado N° 46.865, la cual se denominará: SEROQUEL XR 150.

ARTICULO 2º.- Acéptase los datos característicos para la nueva concentración, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptense los proyectos de rótulos de fojas 264 a 265, 314 a 315, 364 a 365 y prospectos de fojas 266 a 313, 316 a 363, 366 a 413 a desglosar fojas 264 a 265 y de fojas 266 a 313 respectivamente.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.865 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5º.- Inscríbese la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- 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

5



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

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

DISPOSICIÓN N° 7002

Disposición, junto con los proyectos de rótulos y prospectos autorizados.
Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N°: 1-0047-0000-011.281-10-1

DISPOSICION N°: 7002

m.b.

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

[Handwritten marks]



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

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7002**..., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.865 la nueva concentración, solicitadas por la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A.; para la especialidad medicinal denominada SEROQUEL XR / QUETIAPINA, otorgada según Disposición N° 776/08, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-013.250-97-1.

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: SEROQUEL XR 150.

Forma Farmacéutica: Comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Clasificación ATC: N05

Indicaciones: esta indicado para el tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia (DSM IV). La eficacia de QUETIAPINA en la esquizofrenia se estableció en parte, sobre la base de la extrapolación de la efectividad establecida para QUETIAPINA en comprimidos recubiertos de liberación inmediata). Trastorno bipolar. Está indicado para tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados con el tratamiento bipolar.

5



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

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

Tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I como monoterapia y como adyuvante al tratamiento con litio o valproato. Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I como adyuvante al tratamiento con litio o valproato. La eficacia de QUETIAPINA en el trastorno bipolar se estableció en parte, sobre la base de la extrapolación de la efectividad –establecida para QUETIAPINA.

Vías de Administración: ORAL

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: QUETIAPINA (COMO FUMARATO) 150,00mg.

Excipientes: lactosa monohidrato 74,65mg, celulosa microcristalina 74,65mg, citrato de sodio 71,88mg, hipromelosa 172,50mg, estearato de magnesio 8,63mg, recubrimiento: hipromelosa 9,01mg, macrogol 400 1,80mg, dióxido de titanio 3,60mg.

Envases/s Primario/s: Blister de AL/PVC + PCTFE.

Origen del producto: SINTETICO

Presentación: 50, 150, 200, 300 y 400mg.

Contenido por unidad de venta: 50, 150, 200, 300 y 400mg.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de Conservación: TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR a 30° C.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA PSICO LISTA IV

7 0 0 2



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

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

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

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: ASTRAZENECA UK LIMITED.

Domicilio de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: Silk Road Business Park, Macclesfield, Chesmire, SK 10 2NA, REINO UNIDO.

Proyecto de Rótulos de fojas 264 a 265, 314 a 315, 364 a 365 y prospectos de fojas 266 a 313, 316 a 363, 366 a 413 a desglosar fojas 264 a 265 y de fojas 266 a 313 respectivamente, que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización N° 46.865

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a LABORATORIOS BAGÓ S.A., titular del Certificado de Autorización N° 46.865, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes..... 10 NOV 2010

Expediente N° 1-0047-0000-011.281-10-1

DISPOSICION N° **7002**

m.b.


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





7002

ORIGINAL



PROYECTO DE RÓTULOS

Nombre del Producto: Seroquel XR® 150

Quetiapina

Forma Farmacéutica: Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada.

Industria Inglesa

Condición de expendio: EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA. Psi IV.

Fecha de Vencimiento:

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de "Seroquel XR® 150" contiene:

Quetiapina (como Quetiapina Fumarato)	150,00 mg
Lactosa Monohidrato	74,65 mg
Celulosa Microcristalina	74,65 mg
Citrato de Sodio	71,88 mg
Hipromelosa	172,50 mg
Estearato de Magnesio	8,63 mg

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa	9,01 mg
Macrogol 400	1,80 mg
Dióxido de Titanio	3,60 mg

Posología: Según prescripción médica.

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30°C)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

LABORATORIOS BAGO S. C.
SUBANA FERRE OLIVE
FARMACEUTICA
MA 11.743

LABORATORIOS BAGO S. A. 1
NADINA M. RYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
MA. 11.832



7002



ORIGINAL

Seroquel® es una marca registrada propiedad de AstraZeneca UK Ltd.

Elaborado por ASTRAZENECA UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Reino Unido.

Distribuido por



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Calle 4, Nº1429 (B1904CIA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel.: (0221) 425-9550/54.

Administración: Bernardo de Irigoyen 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

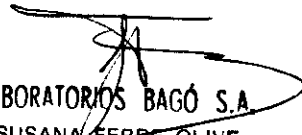
Certificado Nº 46.865


Partida Nº:

Serie de Fabricación:

Precio de Venta al Público:

Nota: Los envases conteniendo 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada llevarán el mismo texto.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
SUSANA FERRÉ OLIVE
FARMACEUTICA
MA. 11.743


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYDZIK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

PROYECTO DE PROSPECTO**Seroquel XR[®] 50****Seroquel XR[®] 150****Seroquel XR[®] 200****Seroquel XR[®] 300****Seroquel XR[®] 400****Quetiapina**

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA Psi IV

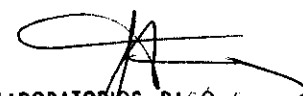

Industria Inglesa

Fórmula Cualitativa**Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de "Seroquel XR[®] 50" contiene:**

Quetiapina (como Quetiapina Fumarato)	50,00 mg
Lactosa Monohidrato	125,72 mg
Celulosa Microcristalina	125,72 mg
Citrato de Sodio	36,00 mg
Hipromelosa	150,00 mg
Estearato de Magnesio	5,00 mg

Recubrimiento del comprimido:

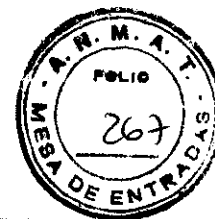
Hipromelosa	7,35 mg
Macrogol 400	2,21 mg
Dióxido de Titanio	2,72 mg
Óxido Férrico Rojo	0,11 mg
Óxido Férrico Amarillo	0,11 mg


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
SUSANA FERRE OLIVE
FARMACEUTICA
MA. 11.743
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. H. Y. DIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
MA. 11.832

7002



ORIGINAL



Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de "Seroquel XR® 150" contiene:

Quetiapina (como Quetiapina Fumarato)	150,00 mg
Lactosa Monohidrato	74,65 mg
Celulosa Microcristalina	74,65 mg
Citrato de Sodio	71,88 mg
Hipromelosa	172,50 mg
Estearato de Magnesio	8,63 mg

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa	9,01 mg
Macrogol 400	1,80 mg
Dióxido de Titanio	3,60 mg

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de "Seroquel XR® 200" contiene:

Quetiapina (como Quetiapina Fumarato)	200,00 mg
Lactosa Monohidrato	52,87 mg
Celulosa Microcristalina	52,87 mg
Citrato de Sodio	75,00 mg
Hipromelosa	180,00 mg
Estearato de Magnesio	9,00 mg

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa	8,82 mg
Macrogol 400	2,65 mg
Dióxido de Titanio	3,27 mg
Óxido Férrico Amarillo	0,26 mg

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de "Seroquel XR® 300" contiene:

Quetiapina (como Quetiapina Fumarato)	300,00 mg
Lactosa Monohidrato	49,31 mg
Celulosa Microcristalina	49,31 mg

Citrato de Sodio	100,00 mg
Hipromelosa	240,00 mg
Estearato de Magnesio	16,00 mg

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa	11,77 mg
Macrogol 400	3,53 mg
Dióxido de Titanio	4,66 mg
Óxido Férrico Amarillo	0,04 mg

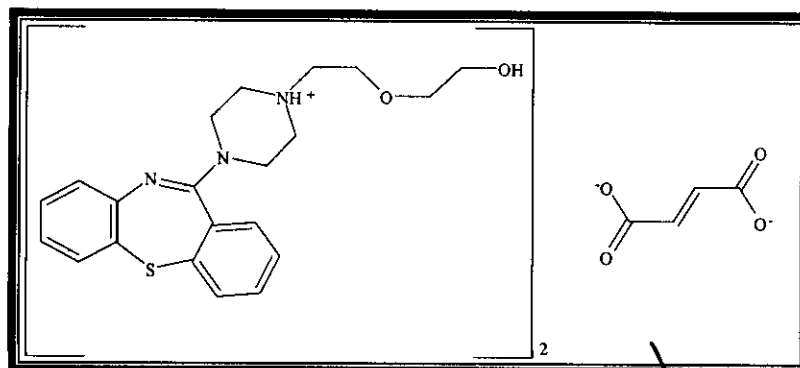
Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de "Seroquel XR® 400" contiene:

Quetiapina (como Quetiapina Fumarato)	400,00 mg
Lactosa Monohidrato	15,50 mg
Celulosa Microcristalina	15,60 mg
Citrato de Sodio	100,00 mg
Hipromelosa	261,00 mg
Estearato de Magnesio	17,40 mg

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa	13,63 mg
Macrogol 400	2,73 mg
Dióxido de Titanio	5,45 mg

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



DESCRIPCIÓN

Seroquel XR® 50 Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada, grabado "XR 50", color durazno.

Seroquel XR® 150 Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada, grabado "XR 50", color blanco.

Seroquel XR® 200: Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada, grabado "XR 200", color amarillo.

Seroquel XR® 300: Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada, grabado "XR 300", color amarillo pálido.

Seroquel XR® 400: Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada, grabado "XR 400", color blanco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico.

Código ATC N05AH04

INDICACIONES**Esquizofrenia**

Seroquel XR® está indicado para el tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia (DSM IV).

La eficacia de **Seroquel XR®** en la esquizofrenia se estableció en parte, sobre la base de la extrapolación de la efectividad establecida para **Seroquel®** (Quetiapina en comprimidos recubiertos de liberación inmediata) (Ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Estudios Clínicos").

Trastorno bipolar

Seroquel XR® está indicado para:

- Tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar.
- Tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I como monoterapia y como adyuvante al tratamiento con litio o valproato.
- Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I como adyuvante al tratamiento con litio o valproato.

La eficacia de **Seroquel XR®** en el trastorno bipolar se estableció en parte, sobre la base de la extrapolación de la efectividad establecida para **Seroquel®**. (Ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Estudios Clínicos").

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Quetiapina es un antipsicótico atípico que interactúa con una gran variedad de receptores de neurotransmisores. El mecanismo de acción de la Quetiapina se desconoce. Sin embargo, se cree que la eficacia de este fármaco en la esquizofrenia es mediada a través de la combinación de antagonismo sobre el receptor dopaminérgico tipo 2 (D_2) y sobre el receptor serotoninérgico tipo 2 ($5HT_2$). El metabolito N-desalquil Quetiapina (norquetiapina) presenta una actividad similar a la Quetiapina inmodificada sobre D_2 pero mayor actividad sobre los receptores $5HT_{2A}$. La eficacia de Quetiapina en la depresión bipolar puede ser explicada parcialmente por la alta afinidad y potentes efectos inhibitorios que muestra la norquetiapina sobre el transportador de norepinefrina.

El antagonismo sobre otros receptores que no sean de dopamina y serotonina, con afinidades similares o mayores, puede explicar algunos de los otros efectos de Quetiapina y norquetiapina: el antagonismo sobre los receptores de histamina H_1 puede explicar la somnolencia, el antagonismo sobre los adrenoceptores α_{1B} puede explicar la hipotensión ortostática y el antagonismo sobre los receptores muscarínicos M_1 puede explicar los efectos anticolinérgicos.

Farmacodinamia

Quetiapina y norquetiapina tienen afinidad por múltiples receptores de neurotransmisores, incluidos los de dopamina D_1 y D_2 , serotonina $5HT_{1A}$ y $5HT_{2A}$, histamina H_1 , muscarínicos y adrenérgicos α_{1B} y α_2 . La Quetiapina se diferencia de la norquetiapina en que no tiene una afinidad considerable por los receptores muscarínicos M_1 , mientras que la norquetiapina tiene alta afinidad. Quetiapina y norquetiapina presentan una baja afinidad por los receptores de benzodiazepinas.

Afinidades del receptor (K_i, nM)* para Quetiapina y Norquetiapina

Receptor	Quetiapina	Norquetiapina
Dopamina D ₁	428	99,8
Dopamina D ₂	626	489
Serotonina 5HT _{1A}	1040	191
Serotonina 5HT _{2A}	38	2,9
Transportador de Norepinefrina	> 10000	34,8
Histamina H ₁	4,41	1,15
Adrenérgico α _{1B}	14,6	46,4
Adrenérgico α ₂	617	1290
Muscarínico	1086	38,3
Benzodiazepina	> 10000	> 10000

*Constante de inhibición, en nanomoles

Farmacocinética

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

Absorción

El fumarato de Quetiapina alcanza las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 6 horas después de la administración. **Seroquel XR®**, administrado una vez al día, en el estado de equilibrio, tiene una biodisponibilidad comparable a una dosis diaria total equivalente de **Seroquel®** administrada en dosis divididas, dos veces al día. Se ha evidenciado que la comida rica en grasas (aproximadamente 800 a 1000 calorías) produce aumentos estadísticamente significativos en la $C_{máx}$ y el ABC de **Seroquel XR®** del 44% al 52% y del 20% al 22%, respectivamente, para los comprimidos de 50 mg y 300 mg. En comparación, una comida liviana (aproximadamente 300 calorías) no tuvo efecto significativo en la $C_{máx}$ o el ABC de la Quetiapina. Se recomienda que **Seroquel XR®** sea ingerido sin alimentos o con una comida liviana (*Ver* "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Distribución

La Quetiapina se distribuye ampliamente en todo el cuerpo con un volumen aparente de distribución de 10 ± 4 l/kg. Se une en un 83% a las proteínas plasmáticas, en concentraciones terapéuticas. In vitro, la Quetiapina no afectó la unión de warfarina o diazepam a la albúmina sérica humana. A su vez, ni la warfarina ni el diazepam alteraron la unión de la Quetiapina.

Metabolismo y eliminación

Después de una dosis oral única de ^{14}C -Quetiapina, menos del 1% de la dosis administrada fue excretada como fármaco inmodificado, indicando que la Quetiapina es altamente metabolizada. Aproximadamente el 73% y 20% de la dosis se recuperó en la orina y heces, respectivamente. La fracción de dosis promedio excretada en orina, de Quetiapina libre y su principal metabolito activo es <5%.

La Quetiapina es ampliamente metabolizada por el hígado. Las principales vías metabólicas son la sulfoxidación para el metabolito sulfóxido y la oxidación para el metabolito ácido principal; ambos metabolitos son farmacológicamente inactivos. Estudios in vitro que utilizan microsomas de hígado humano revelaron que la isoenzima del citocromo P450 3A4 está involucrada en el metabolismo de la Quetiapina en su principal metabolito sulfóxido, aunque inactivo, y en su metabolito activo norquetiapina.

Edad

El *clearance* oral de Quetiapina se redujo en un 40% en los pacientes geriátricos (>65 años, n=9) en comparación con pacientes jóvenes (n=12), y puede ser necesario un ajuste de la dosis (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Sexo

No existe efecto por sexo en la farmacocinética de la Quetiapina.

Raza.

No existe efecto por raza en la farmacocinética de la Quetiapina.

Hábito de fumar

Fumar no tiene efectos en el *clearance* oral de la Quetiapina.

Insuficiencia renal

Los pacientes con deterioro renal severo (*clearance* de creatinina $[CL_{cr}] = 10-30$ ml/min/1,73m², n=8) tuvieron un *clearance* oral medio un 25 % más bajo que los sujetos normales ($CL_{cr} > 80$ ml/min/1,73m², n=8), pero las concentraciones plasmáticas de Quetiapina en sujetos con deficiencia renal estuvieron dentro del rango de concentraciones observadas en sujetos normales que recibieron la misma dosis. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con deterioro hepático (n=8) tuvieron un *clearance* oral medio de Quetiapina un 30% más bajo que los sujetos normales. En 2 de los 8 pacientes con deterioro hepático, el ABC y $C_{máx}$ fueron 3 veces más altos que los generalmente observados en sujetos sanos. Debido a que la Quetiapina es ampliamente metabolizada por el hígado, se esperan niveles plasmáticos más altos en la población con deterioro hepático, y puede ser necesario un ajuste de la dosis. (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Interacciones entre fármacos

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

El inductor prototipo del citocromo P450 3A4, fenitoína, aumenta el *clearance* oral de la Quetiapina y el inhibidor prototipo del citocromo P450 3A4, ketoconazol, lo disminuye. Será necesario un ajuste de la dosis de Quetiapina si se coadministra con fenitoína o ketoconazol (Ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -Interacciones Medicamentosas” y “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

El *clearance* oral de la Quetiapina no es inhibido por el inhibidor enzimático no específico, la cimetidina.

La Quetiapina con dosis de 750 mg/día no afectó la farmacocinética de dosis única de antipirina, litio o lorazepam (Ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones Medicamentosas”).

Estudios clínicos

Esquizofrenia

La eficacia de **Seroquel XR[®]** en el tratamiento de la esquizofrenia se demostró en un estudio con control de placebo, de dosis fija, de 6 semanas de duración, a corto plazo en pacientes hospitalizados y pacientes ambulatorios con esquizofrenia (n=573) que cumplieran con los criterios DSM IV para la esquizofrenia. Se administró **Seroquel XR[®]** (una vez al día) a razón de 300 mg el Día 1, y la dosis se aumentó a 400 mg o 600 mg el Día 2, u 800 mg el Día 3. El criterio primario fue el cambio en la puntuación total de la Escala para Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) desde la admisión hasta el final del tratamiento (Día 42). Las dosis de **Seroquel XR[®]** de 400 mg, 600 mg y 800 mg una vez al día fueron superiores al placebo en la puntuación total de la PANSS el Día 42.

En un estudio a más largo plazo, pacientes ambulatorios adultos clínicamente estables (n=171), que cumplieran con los criterios DSM-IV para esquizofrenia, que permanecieron estables después de 16 semanas de tratamiento abierto con dosis flexibles de **Seroquel XR[®]** (400-800 mg/día), fueron aleatorizados a placebo o a continuar con la dosis de **Seroquel XR[®]** (400-800 mg/día) que venían recibiendo, a fin de observar posibles recaídas durante la fase de continuación (mantenimiento) a doble ciego. La estabilización durante la fase de diseño abierto se definió como la recepción de una dosis estable de **Seroquel XR[®]**, una puntuación de la Escala de Impresión Clínica Global para Gravedad de Síntomas (CGI-S) ≤ 4 y una puntuación de PANSS de ≤ 60 desde el inicio

hasta el final de esta fase abierta (con ningún incremento ≥ 10 puntos en la puntuación PANSS total). La recaída durante la fase doble ciego se definió como un aumento $\geq 30\%$ en la puntuación PANSS total, o una puntuación de la Escala Impresión Clínica Global para Mejoría (CGI-I) ≥ 6 , u hospitalización debido al empeoramiento de la esquizofrenia, o necesidad de cualquier otra medicación antipsicótica. Los pacientes que recibieron **Seroquel XR[®]** experimentaron un tiempo hasta la recaída mayor que los del grupo placebo, con una diferencia estadísticamente significativa.

Trastorno bipolar

Episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar

La eficacia de **Seroquel XR[®]** para el tratamiento agudo de episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar en los pacientes que cumplieron con los criterios DSM-IV para el trastorno bipolar se estableció en un estudio de 8 semanas, randomizado, doble ciego, con control de placebo (pacientes ambulatorios n=280). Este estudio incluyó a pacientes con trastorno bipolar I y II, y a los que tuvieron, o no, un curso de ciclado rápido. A los pacientes aleatorizados a **Seroquel XR[®]** se les administró 50 mg el Día 1, 100 mg el Día 2, 200 mg el Día 3 y 300 mg a partir del Día 4.

El instrumento de valoración primario usado para evaluar los síntomas depresivos fue la Escala de Montgomery-Asberg para Valoración de la Depresión (MADRS), una escala de valoración por el médico clínico de 10 ítems, con puntuaciones que se extienden de 0 (sin rasgos depresivos) a 60 (puntuación máxima). El criterio primario fue el cambio en la puntuación de la MADRS desde la admisión a la semana 8. **Seroquel XR[®]** fue superior al placebo en la reducción de la puntuación de la MADRS a la semana 8.

La eficacia de **Seroquel[®]** para el tratamiento de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar se estableció en 2 estudios idénticos de 8 semanas, aleatorizados, a doble ciego, con control de placebo (n=1045). Estos estudios incluyeron a pacientes con trastorno bipolar I o II, y a aquellos con o sin ciclado rápido. A los pacientes aleatorizados a **Seroquel[®]** se les administraron dosis fijas de 300 mg o 600 mg una vez al día.

El instrumento de valoración primario usado para evaluar los síntomas depresivos en estos estudios fue la MADRS. El criterio primario en ambos estudios fue el cambio en la puntuación de la MADRS desde la admisión a la semana 8. En ambos estudios,

Seroquel[®] fue superior al placebo en la reducción de la puntuación de la MADRS a la semana 8. En estos estudios, no se observó ningún beneficio adicional con la dosis de 600 mg. Para el grupo de dosis de 300 mg, se observaron mejorías estadísticamente significativas con respecto al placebo en la calidad de vida y satisfacción general relacionadas con las diversas áreas de funcionamiento, según lo medido usando el Cuestionario Abreviado sobre Placer y Satisfacción con la Calidad de Vida (Q-LES-Q-SF).

Manía bipolar

La eficacia de **Seroquel XR**[®] en el tratamiento agudo de episodios maníacos se estableció en un estudio de 3 semanas, con control de placebo en pacientes que cumplían con los criterios DSM-IV para el trastorno bipolar I con episodios maníacos o mixtos, con o sin rasgos psicóticos (n=316). Los pacientes fueron hospitalizados durante un mínimo de 4 días en la aleatorización. Los pacientes aleatorizados a **Seroquel XR**[®] recibieron 300 mg el Día 1 y 600 mg el Día 2. Luego, la dosis se podía ajustar entre 400 mg y 800 mg por día.

El instrumento primario usado para evaluar los síntomas maníacos en estos estudios fue la Escala de Young para Valoración de la Manía (YMRS), una escala de valoración por el médico clínico de 11 ítems, usada tradicionalmente para evaluar el grado de los síntomas maníacos en un rango de 0 (sin rasgos maníacos) a 60 (puntuación máxima). **Seroquel XR**[®] fue superior al placebo en la reducción de la puntuación total de la YMRS a la semana 3.

La eficacia de **Seroquel**[®] en el tratamiento de los episodios maníacos agudos también se estableció en 3 estudios con control de placebo en pacientes que cumplieron con los criterios DSM-IV para el trastorno bipolar I con episodios maníacos. Estos estudios incluyeron a pacientes con o sin rasgos psicóticos, y excluyeron a pacientes con ciclado rápido y estados mixtos. De estos estudios, 2 fueron monoterapias (12 semanas) y 1 fue tratamiento adyuvante (3 semanas) para litio o valproato. Los desenlaces clave en estos estudios fueron el cambio en la puntuación de la YMRS, desde la admisión hasta las 3 y 12 semanas para la monoterapia, y hasta las 3 semanas para el tratamiento adyuvante. El tratamiento adyuvante se define como la iniciación simultánea o la administración posterior de **Seroquel**[®] con litio o valproato.

Los resultados de los estudios se describen a continuación:

- Monoterapia

En dos estudios de 12 semanas (n=300, n=299) que compararon **Seroquel**[®] con placebo, **Seroquel**[®] fue superior al placebo en reducir la puntuación total de la YMRS a las semanas 3 y 12. A la mayoría de los pacientes en estos estudios se les administró **Seroquel**[®] en un rango de dosificación entre 400 y 800 mg por día.

- Tratamiento adyuvante

En un estudio con control de placebo de 3 semanas, 170 pacientes con manía bipolar aguda (YMRS \geq 20) fueron aleatorizados para recibir **Seroquel**[®] o placebo como tratamiento adyuvante a litio o valproato. Los pacientes podían haber recibido o no tratamiento adecuado con litio o valproato antes de la aleatorización. **Seroquel**[®] fue superior al placebo en reducir la puntuación total de la YMRS cuando se la agregó a litio o valproato solos. A la mayoría de los pacientes en este estudio se les administró **Seroquel**[®] en un rango de dosificación entre 400 y 800 mg por día.

- Tratamiento de mantenimiento

La eficacia de **Seroquel**[®] en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I se estableció en 2 estudios con control de placebo en pacientes (n=1326) que cumplieron con los criterios DSM-IV para el trastorno bipolar I. Los estudios incluyeron a pacientes cuyo episodio más reciente fue maníaco, depresivo o mixto, con o sin rasgos psicóticos. En la fase de diseño abierto, se requirió que los pacientes estén estables con **Seroquel**[®] más litio o valproato durante al menos 12 semanas para ser aleatorizados. En promedio, se estabilizó a los pacientes durante 15 semanas. En la fase de aleatorización, los pacientes continuaron con el tratamiento con litio o valproato y fueron aleatorizados para recibir **Seroquel**[®] (administrado dos veces al día con un total de 400 a 800 mg por día) o placebo. Aproximadamente el 50% de los pacientes del grupo tratado con **Seroquel**[®] había discontinuado al día 280 del tratamiento a doble ciego y el 50% del grupo tratado con placebo había discontinuado al día 117. El criterio primario en estos estudios fue el tiempo hasta la recurrencia de un evento del estado de ánimo (episodio maníaco, mixto o depresivo). Un evento del estado de ánimo se definió como el inicio de medicación o la hospitalización por un episodio de estado de ánimo; puntuación de la YMRS \geq 20 o

puntuación de la MADRS ≥ 20 en 2 evaluaciones consecutivas; o discontinuación del estudio debido a un evento de estado de ánimo.

En ambos estudios, **Seroquel**[®] fue superior al placebo en aumentar el tiempo hasta la recurrencia de cualquier evento del estado de ánimo. El efecto del tratamiento estuvo presente tanto para los episodios maníacos como para los depresivos. El efecto de **Seroquel**[®] fue independiente de cualquier subgrupo específico (estabilizador del estado de ánimo asignado, sexo, edad, raza, episodio bipolar más reciente, o curso de ciclado rápido).

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos de **Seroquel XR**[®] deben tragarse enteros y no deben partirse, masticarse o triturarse.

Se recomienda que **Seroquel XR**[®] se ingiera sin alimentos o con una comida ligera (aproximadamente 300 calorías) (Ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLÍNICA -Farmacocinética”).

Esquizofrenia

Dosis habitual para el tratamiento agudo

Seroquel XR[®] debe administrarse una vez al día, preferentemente por la noche. La dosis inicial recomendada es de 300 mg/día. Los pacientes deben ser titulados dentro de un rango de dosis de 400–800 mg/día dependiendo de la respuesta y tolerancia de cada paciente (Ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Estudios Clínicos”). Los aumentos de la dosis pueden realizarse con intervalos tan cortos como de 1 día y en aumentos de hasta 300 mg/día. La seguridad de dosis superiores a 800 mg/día no se ha evaluado en los estudios clínicos.

Tratamiento de mantenimiento

Si bien no se dispone de un conjunto de evidencia para abordar específicamente durante cuánto tiempo debe permanecer bajo tratamiento un paciente tratado con **Seroquel XR**[®], un estudio de esquizofrenia a más largo plazo con **Seroquel XR**[®] ha mostrado que este fármaco es efectivo en demorar el tiempo hasta la recaída en pacientes que estaban estabilizados con **Seroquel XR**[®] con dosis de 400 a 800 mg/día durante 16 semanas (Ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS- FARMACOLOGÍA CLÍNICA-

Estudios Clínicos”). Se debe reevaluar periódicamente a los pacientes para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento y la dosis adecuada para tal tratamiento (Ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLÍNICA- Estudios Clínicos”).

Trastorno Bipolar***Episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar******Dosis Habitual para el tratamiento agudo***

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

Esquema de dosificación recomendado

Día	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Seroquel XR®	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg

Manía bipolar***Dosis Habitual para la Monoterapia Aguda o Tratamiento Adyuvante (con litio)***

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

Esquema de dosificación recomendado

Día	Día 1	Día 2	Día 3
Seroquel XR®	300 mg	600 mg	400 mg a 800 mg

Tratamiento de mantenimiento para el trastorno bipolar

Si bien no existe un conjunto de evidencia disponible para especificar cuánto tiempo debe permanecer bajo tratamiento un paciente tratado con **Seroquel XR®**, se demostró el mantenimiento de la eficacia en el Trastorno Bipolar I con **Seroquel®** (administrada dos veces al día, con un total de 400 a 800 mg por día) como tratamiento adyuvante a litio o valproato. Por lo general, en la fase de mantenimiento, los pacientes continuaron con la misma dosis con la que se los estabilizó durante la fase de estabilización (Ver

“CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Estudios Clínicos”). Se debe reevaluar periódicamente a los pacientes para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento y la dosis adecuada para tal tratamiento (Ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Estudios Clínicos”).

Dosificación en poblaciones especiales

Debe considerarse una menor velocidad de titulación de la dosis y una dosis objetivo menor en pacientes geriátricos y en pacientes que están debilitados o que tienen predisposición a reacciones hipotensivas (Ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Uso Geriátrico - Deterioro Hepático y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLÍNICA”). Cuando esté indicada, la escalación de la dosis debe realizarse con precaución en estos pacientes.

Los pacientes geriátricos deben comenzar con **Seroquel XR[®]** 50 mg/día y la dosis puede aumentarse con incrementos de 50 mg/día, dependiendo de la respuesta y tolerancia de cada paciente.

Los pacientes con deterioro hepático deben comenzar con **Seroquel XR[®]** 50 mg/día. La dosis puede aumentarse diariamente, con incrementos de 50 mg/día, hasta la dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerancia del paciente.

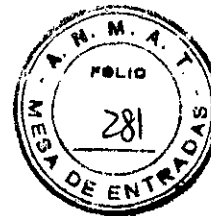
La eliminación de Quetiapina aumentó en presencia de fenitoína. Pueden requerirse mayores dosis de mantenimiento de Quetiapina cuando se coadministra con fenitoína y otros inductores enzimáticos tales como carbamazepina y fenobarbital (Ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción”).

Reinicio del tratamiento en pacientes previamente discontinuados

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



ORIGINAL



Pacientes que pasan de Seroquel® comprimidos de liberación inmediata a Seroquel XR®

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

Pacientes que pasan de otros antipsicóticos a Seroquel XR®

No se han recolectado datos de manera sistemática para especificar la forma de pasar a un paciente de otros antipsicóticos a Seroquel XR®, ni lo referido a la administración concomitante de otros antipsicóticos. Si bien la discontinuación inmediata del tratamiento antipsicótico previo puede ser aceptable para algunos pacientes con esquizofrenia, discontinuarlo más gradualmente puede ser lo más apropiado para otros. En todos los casos deberá minimizarse el período de administración superpuesta de antipsicóticos. Cuando se pase a un paciente de antipsicóticos de depósito, si fuera apropiado desde el punto de vista médico, iniciar el tratamiento con Seroquel XR® en lugar de la próxima inyección programada. Se deberá reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con la medicación que se administre para el síndrome extrapiramidal.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Carcinogénesis

Los estudios de carcinogenicidad fueron llevados a cabo en ratones C57BL y en ratas Wistar. La Quetiapina se administró en la dieta a ratones con dosis de 20, 75, 250 y 750 mg/kg y a ratas mediante sonda con dosis de 25, 75 y 250 mg/kg durante dos años. Estas dosis son equivalente a 0,1; 0,5; 1,5 y 4,5 veces la dosis humana máxima (800 mg/día) en una base de mg/m² (ratones) ó 0,3; 0,9; y 3,0 veces la dosis humana máxima en una base de mg/m² (ratas). Hubo aumentos estadísticamente significativos en los adenomas foliculares de la glándula tiroides en los ratones macho con dosis de 250 y 750 mg/kg o

1,5 y 4,5 veces la dosis humana máxima en una base de mg/m^2 y en las ratas macho con una dosis de 250 mg/kg o 3,0 veces la dosis humana máxima en una base de mg/m^2 . Los adenocarcinomas de la glándula mamaria aumentaron estadística y significativamente en las ratas hembra con todas las dosis evaluadas (25, 75 y 250 mg/kg o 0,3; 0,9 y 3,0 veces la dosis humana máxima recomendada en una base de mg/m^2).

Los adenomas celulares foliculares en la glándula tiroides pueden haber surgido a partir de la estimulación crónica de la glándula tiroides mediante la hormona estimulante tiroidea (TSH) ocasionada por el aumento del metabolismo y *clearance* de tiroxina por el hígado del roedor. Las variaciones en TSH, tiroxina, y *clearance* de tiroxina que concuerdan con este mecanismo, se observaron en estudios de toxicidad subcrónica llevados a cabo en ratas y ratones y en un estudio de toxicidad de un año llevado a cabo en ratas; sin embargo, los resultados de estos estudios no fueron definitivos. Se desconoce la importancia para el riesgo humano, independientemente del mecanismo de los aumentos en los adenomas de células foliculares tiroideas.

Las drogas antipsicóticas han mostrado que aumentan de manera crónica los niveles de prolactina en los roedores. Las mediciones séricas en un estudio de toxicidad de 1 año mostraron que la Quetiapina aumentó los niveles de prolactina sérica promedio un máximo de 32 y 13 veces en las ratas macho y hembra, respectivamente. Se hallaron aumentos en las neoplasias mamarias en roedores después de la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos y se considera que fueron mediados por la prolactina. Se desconoce la importancia de este incremento de la incidencia de tumores de la glándula mamaria mediados por prolactina en ratas para el riesgo humano. (Ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Hiperprolactinemia").

Mutagénesis

El potencial mutagénico de la Quetiapina se evaluó en seis estudios de mutación genética bacteriana in vitro y en un estudio de mutación genética de mamíferos in vitro en células ováricas de hámster chino. Sin embargo, quizás no se hayan utilizado concentraciones suficientemente altas de Quetiapina para todas las cepas de evaluación. La Quetiapina produjo un aumento reproducible en las mutaciones en una cepa de evaluación de *Salmonella typhimurium* en presencia de activación metabólica. No se

obtuvo evidencia de potencial clastogénico en un estudio de aberración cromosómica *in vitro* en linfocitos humanos cultivados o en el estudio de micronúcleo *in vivo* en ratas.

Deterioro de la fertilidad

La Quetiapina disminuyó el apareamiento y la fertilidad en las ratas macho Sprague-Dawley con dosis orales de 50 y 150 mg/kg ó 0,6 y 1,8 veces la dosis humana máxima en una base de mg/m². Los efectos relacionados con el fármaco incluyeron aumentos en el intervalo hasta el apareamiento y en el número de apareamientos requeridos para una preñez exitosa. Los efectos continuaron observándose con 150 mg/kg incluso después de un período de dos semanas sin tratamiento. La dosis sin efecto para el deterioro en el apareamiento y fertilidad en las ratas macho fue de 25 mg/kg, ó 0,3 veces la dosis humana máxima en una base de mg/m². La Quetiapina afectó de manera adversa el apareamiento y la fertilidad en las ratas hembra Sprague-Dawley con una dosis oral de 50 mg/kg, ó 0,6 veces la dosis humana máxima en una base de mg/m². Los efectos relacionados con la droga incluyeron disminuciones en los apareamientos y en los apareamientos que causaron preñez, y un aumento en el intervalo hasta el apareamiento. Se observó un aumento en los ciclos irregulares de estro con dosis de 10 y 50 mg/kg, ó 0,1 y 0,6 veces la dosis humana máxima en una base de mg/m². La dosis sin efecto en las ratas hembra fue de 1 mg/kg, ó 0,01 veces la dosis humana máxima en una base de mg/m².

Toxicología y/o farmacología animal

La Quetiapina causó un aumento dosis-dependiente en el depósito de pigmento de la glándula tiroides en estudios de toxicidad llevados a cabo en ratas de 4 semanas de duración o más y en un estudio de carcinogenicidad de 2 años llevado a cabo en ratones. Las dosis fueron de 10-250 mg/kg en ratas, 75-750 mg/kg en ratones; estas dosis son 0,1-3,0 y 0,1-4,5 veces la dosis humana máxima recomendada (en base mg/m²), respectivamente. Se mostró que el depósito de pigmento era irreversible en las ratas. La identidad del pigmento no pudo determinarse, pero se halló que estaba localizada con Quetiapina en las células epiteliales foliculares de la glándula tiroides. Se desconocen los efectos funcionales y la relevancia de este hallazgo para el riesgo humano.

En perros que recibieron Quetiapina durante 6 ó 12 meses, pero no durante 1 mes, ocurrieron cataratas triangulares focales en la unión de las suturas posteriores en la corteza externa de las lentes con una dosis de 100 mg/kg, o 4 veces la dosis humana máxima recomendada en base de mg/m². Este hallazgo puede deberse a la inhibición de la biosíntesis del colesterol por Quetiapina. La Quetiapina causó una reducción dosis-dependiente en los niveles de colesterol plasmático en estudios llevados a cabo en perros y monos con dosis repetidas; sin embargo, no hubo correlación entre el colesterol plasmático y la presencia de cataratas en cada perro. La aparición del colestanol delta 8 en el plasma es consistente con la inhibición de la última etapa en la biosíntesis del colesterol en estas especies. También hubo una reducción del 25% en el contenido de colesterol de la corteza externa de las lentes observada en un estudio especial llevado a cabo en perros hembra tratados con Quetiapina. No se han observado cataratas relacionadas con la droga en ninguna otra especie; sin embargo, en un estudio de 1 año llevado a cabo en monos, se detectó un aspecto estriado de la superficie de la lente anterior en 2/7 hembras con una dosis de 225 mg/kg ó 5,5 veces la dosis humana máxima recomendada en una base de mg/m².

Aumento de la mortalidad en pacientes geriátricos con psicosis relacionada con la demencia

Los pacientes geriátricos con psicosis relacionada con la demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con el placebo. El análisis de esos pacientes en 17 estudios controlados con placebo (duración modal de 10 semanas) reveló un riesgo de muerte en los pacientes tratados con fármaco de 1,6 a 1,7 veces 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). **Seroquel XR®** no está indicado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia. **Seroquel XR®** debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para accidente cerebrovascular o *stroke*.

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio

Los pacientes con trastorno depresivo mayor, tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar empeoramiento de su depresión y/o surgimiento de ideación y comportamiento suicidas (tendencia suicida) o cambios no habituales en el comportamiento, ya sea, o no, que estén tomando medicamentos antidepresivos, y este riesgo puede persistir hasta que ocurra una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos, por sí mismos, son los predictores más poderosos de suicidio. Sin embargo, ha habido una preocupación prolongada de que los antidepresivos puedan desempeñar algún rol en la inducción del empeoramiento de la depresión y en la emergencia de la tendencia suicida en ciertos pacientes durante las fases tempranas del tratamiento. Los análisis conjuntos de los estudios con control de placebo a corto plazo de los fármacos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y otros) mostraron que estos fármacos aumentan el riesgo de ideación y comportamiento suicidas (tendencia suicida) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18-24 años de edad) con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de tendencia suicida con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de más de 24 años de edad; hubo a su vez una reducción con antidepresivos en comparación con placebo en adultos de 65 años de edad y mayores.

Los análisis conjuntos de los estudios con control de placebo en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo compulsivo u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 estudios a corto plazo de 9 fármacos antidepresivos en más de 4400 pacientes. Los análisis conjuntos de los estudios con control de placebo en adultos con trastorno depresivo mayor u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 estudios a corto plazo (mediana de la duración de 2 meses) de 11 fármacos antidepresivos en más de 77.000 pacientes. Hubo una variación considerable en el riesgo de tendencia suicida entre las drogas, pero una tendencia hacia un aumento en los pacientes más jóvenes para casi todas las drogas estudiadas. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de tendencia suicida entre las diferentes indicaciones, con la incidencia más alta en trastorno depresivo mayor. Las diferencias del riesgo (fármaco *versus* placebo), sin embargo, fueron relativamente

estables dentro de los estratos de la edad y en todas las indicaciones. Estas diferencias de riesgo (diferencias fármaco-placebo en el número de casos de tendencia suicida por 1000 pacientes tratados) se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1

Rango de Edad	Diferencia Droga – Placebo en el Número de Casos de Tendencia Suicida cada 1000 pacientes tratados
	Aumentos comparados con el Placebo
<18	14 casos adicionales
18-24	5 casos adicionales
	Disminuciones Comparadas con el Placebo
25-64	1 caso menos
≥ 65	6 casos menos

No ocurrieron suicidios en ninguno de los estudios pediátricos. Hubo suicidios en los estudios de adultos, pero el número no fue suficiente como para alcanzar una conclusión sobre el efecto del fármaco sobre el suicidio.

Se desconoce si el riesgo de la tendencia suicida se extiende al uso a plazo más largo, es decir, más allá de varios meses. Sin embargo, hay evidencia substancial, a partir de estudios de mantenimiento controlados contra placebo en adultos con depresión, de que el uso de antidepresivos puede demorar la recurrencia de la depresión.

Todos los pacientes que son tratados con antidepresivos cualquiera sea la indicación, deben ser supervisados apropiadamente y observados de manera minuciosa en pos de hallar empeoramiento clínico, tendencia suicida y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses de un curso de farmacoterapia, o en ocasión de cambios de dosis, ya sean aumentos o disminuciones.

Se han reportado los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía, en pacientes adultos y pediátricos que fueron tratados con antidepresivos por trastorno depresivo mayor, así como por otras indicaciones, psiquiátricas y no psiquiátricas.

SI bien no se ha establecido una relación causal entre la aparición de dichos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o el surgimiento de impulsos suicidas, es preocupante que dichos síntomas puedan ser precursores del surgimiento de una tendencia suicida.

Se debe considerar un cambio en el régimen terapéutico, incluso la posible discontinuación de la medicación, en los pacientes cuya depresión se encuentra peor en forma persistente, o que están padeciendo el surgimiento de una tendencia suicida o síntomas que podrían ser precursores de un empeoramiento de la depresión o de una tendencia suicida, especialmente si estos síntomas fueran severos, de aparición repentina, o no hubieran formado parte de los síntomas de presentación del paciente.

A familiares y cuidadores de los pacientes que son tratados con antidepresivos por trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, tanto psiquiátricas como no psiquiátricas, se les debe alertar acerca de la necesidad de monitorear a los pacientes en busca del surgimiento de agitación, irritabilidad, cambios inusuales de comportamiento, y los otros síntomas arriba descritos, así como también el surgimiento de tendencia suicida, y comunicar dichos síntomas inmediatamente a los profesionales para el cuidado de la salud. Dicha supervisión debe incluir la observación diaria realizada por los familiares y los cuidadores. Las prescripciones de Seroquel XR® se deben realizar por la cantidad más pequeña de comprimidos que corresponda a un buen manejo del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Evaluación inicial de pacientes por trastorno bipolar

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

Hiper glucemia y diabetes

Se ha reportado hiper glucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluida Quetiapina. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías de la glucosa es complicada debido a la posibilidad de un mayor riesgo basal de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y a la incidencia cada vez mayor de diabetes mellitus en la población general. Dados estos factores de confusión, no se entiende completamente la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las reacciones adversas relacionadas con la hiper glucemia. Sin embargo, los estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de reacciones adversas emergentes del tratamiento relacionadas con hiper glucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. No se dispone de estimaciones precisas del riesgo de reacciones adversas relacionadas con hiper glucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que comienzan con antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados regularmente en pos de hallar un posible empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus (por ejemplo obesidad, antecedente familiar de diabetes) que comienzan el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a un análisis de glucosa en sangre en ayunas al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser monitoreado en pos de hallar síntomas de hiper glucemia, incluidas polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollan síntomas de hiper glucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a un análisis de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiper glucemia se resolvió al discontinuar el antipsicótico atípico; sin embargo, algunos pacientes necesitaron continuar con el tratamiento antidiabético a pesar de la discontinuación del fármaco sospechado.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se ha informado un complejo de síntomas potencialmente fatal, a veces denominado Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), en asociación con la administración de fármacos antipsicóticos, incluida Quetiapina. Se han reportado casos poco frecuentes de SNM con Quetiapina. Las manifestaciones clínicas de SNM son hiperpirexia, rigidez

muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica (presión arterial o pulso irregular, taquicardia, diaforesis, y arritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir: creatina fosfoquinasa elevada, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

La evaluación diagnóstica de pacientes con este síndrome es complicada. Para llegar a un diagnóstico, es importante excluir casos en donde la manifestación clínica incluya tanto una enfermedad médica seria (por ejemplo neumonía, infección sistémica, etc.) como signos y síntomas extrapiramidales tratados de manera inadecuada o no tratados. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre medicamentosa y patología primaria del sistema nervioso central.

El tratamiento del SNM debe incluir: 1) discontinuación inmediata de los fármacos antipsicóticos y otros fármacos no esenciales para el tratamiento concomitante; 2) tratamiento sintomático intensivo y control médico, y 3) tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante para el cual se encuentran disponibles tratamientos específicos. No existe consenso general sobre los regímenes específicos para el tratamiento farmacológico del SNM.

Si un paciente requiere tratamiento con fármacos antipsicóticos después de la recuperación del SNM, la potencial reintroducción de la farmacoterapia debe considerarse cuidadosamente. El paciente debe ser controlado de manera prudente debido a que se han informado recurrencias del SNM.

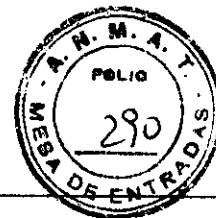
Hipotensión ortostática

Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis, probablemente reflejando sus propiedades antagonistas α_1 -adrenérgicas. Se informó síncope en el 0,3% (4/1239) de los pacientes tratados con **Seroquel XR[®]**, en comparación con el 0,3% (2/619) de los tratados con placebo. Se informó síncope en el 1% (28/3265) de los pacientes tratados con **Seroquel[®]** en comparación con el 0,2% (2/954) de los tratados con placebo.

Quetiapina debe utilizarse con particular precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedente de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica,



ORIGINAL



insuficiencia cardíaca o trastornos de conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que podrían predisponer a los pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos). Si ocurre hipotensión durante la titulación a la dosis objetivo, es apropiado volver a la dosis anterior en el cronograma de titulación.

Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis

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

Los posibles factores de riesgo para leucopenia/ neutropenia incluyen bajo recuento de glóbulos blancos preexistente y antecedente de leucopenia/neutropenia inducidas por fármacos. Los pacientes con bajo recuento de glóbulos blancos preexistente o antecedente de leucopenia/neutropenia inducidas por fármacos deben ser controlados frecuentemente con recuento de sangre completo durante los primeros meses de tratamiento y deben discontinuar **Seroquel XR[®]** ante el primer signo de una disminución en el recuento de glóbulos blancos en ausencia de otros factores causantes.

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

Enfermedades cardiovasculares

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

antipsicóticos, se deberá tener precaución al prescribir Quetiapina con fármacos de los cuales se sabe que pueden prolongar el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Disquinesia tardía

Un síndrome de movimientos potencialmente irreversibles, involuntarios, disquinéticos puede desarrollarse en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos. Si bien la frecuencia del síndrome parece ser más elevada en los pacientes geriátricos, especialmente en las mujeres geriátricas, es imposible confiar en los cálculos de la frecuencia para predecir, al comienzo del tratamiento antipsicótico, qué pacientes probablemente puedan desarrollar el síndrome. Se desconoce si los productos medicinales antipsicóticos difieren en su potencial para causar disquinesia 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 los fármacos antipsicóticos administrados al paciente. No obstante, 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 remitir, 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 deberá prescribirse según el esquema que con mayor probabilidad minimice la aparición de 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 los fármacos antipsicóticos, y (2) para quienes los tratamientos alternativos, igualmente efectivos pero potencialmente menos nocivos, no se encuentran disponibles o no son apropiados. En los pacientes que sí requieran tratamiento crónico, se deberán buscar la dosis más baja y el tratamiento de más corta duración que produzcan una respuesta clínica satisfactoria. Se deberá reevaluar periódicamente la necesidad del tratamiento continuo.

Si aparecieran signos y síntomas de disquinesia tardía en un paciente tratado con Quetiapina, deberá considerarse la discontinuación del fármaco. No obstante, algunos pacientes pueden requerir tratamiento con Quetiapina a pesar de la presencia del síndrome.

Crisis convulsivas

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

Hipotiroidismo

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

(12/2791) de los pacientes tratados con **Seroquel**[®] sí experimentaron aumentos de TSH en los estudios con monoterapia. Seis de estos pacientes con aumentos de TSH necesitaron tratamiento tiroideo sustitutivo.

Aumento de colesterol y de triglicéridos

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

Aumento de transaminasas

Se han reportado aumentos asintomáticos, transitorios y reversibles en las transaminasas séricas (principalmente transaminasa glutámico-pirúvica o TGP). La proporción de pacientes con aumento de transaminasas >3 veces el límite superior del rango de referencia normal, en un conjunto de estudios con control de placebo, varió entre el 1% y 2% para **Seroquel XR**[®], en comparación con el 2% para el placebo. En los estudios clínicos de esquizofrenia, la proporción de pacientes con aumento de transaminasas >3 veces el límite superior del rango de referencia normal en un conjunto de estudios con control de placebo de 3 a 6 semanas, fueron aproximadamente del 6% para **Seroquel**[®], en comparación con el 1% para el placebo. Estos aumentos de las enzimas hepáticas por lo general ocurrieron dentro de las 3 primeras semanas de la farmacoterapia y pronto volvieron a los niveles previos al estudio sin que se discontinuara el tratamiento con **Seroquel**[®].

ORIGINAL

α -adrenérgico inducen el priapismo, y es posible que Quetiapina pueda compartir esta capacidad. Un priapismo severo puede requerir intervención quirúrgica.

Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido a los agentes antipsicóticos la perturbación de la capacidad del organismo para reducir la temperatura corporal central. Se aconseja un cuidado apropiado cuando se prescribe **Seroquel XR[®]** para pacientes que podrían hallarse en condiciones que pueden contribuir a un aumento en la temperatura corporal central, por ejemplo ejercicio extenuante, exposición a calor extremo, administración concomitante de medicación con actividad anticolinérgica o ser sometido a deshidratación.

Disfagia

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

Suicidio

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a la esquizofrenia y al trastorno bipolar; un control minucioso de los pacientes de alto riesgo deberá acompañar a la farmacoterapia. **Seroquel XR[®]** se debe prescribir en la cantidad más pequeña de comprimidos consistente con un buen manejo del paciente con el fin de reducir el riesgo de una sobredosis.

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

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

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

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes

La experiencia clínica con Seroquel XR® en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada (Ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLÍNICA -Farmacocinética”).

Seroquel XR® no ha sido evaluado o utilizado de manera considerable en pacientes con un antecedente reciente de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron excluidos de los estudios clínicos previos a la comercialización. Debido al riesgo de hipotensión ortostática con Seroquel XR®, se debe tener precaución con los pacientes cardíacos (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Hipotensión ortostática”).

Reacciones Agudas de Abstinencia

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

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

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

Durante la administración concomitante de fármacos inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como los antimicóticos azólicos y los antibióticos macrólidos), las concentraciones plasmáticas de Quetiapina pueden ser significativamente mayores a las observadas en los pacientes de estudios clínicos. En consecuencia, se deberán administrar dosis inferiores de Quetiapina. Se deberá considerar especialmente a los pacientes ancianos o

debilitados. La relación beneficio-riesgo requiere consideración individual para cada paciente.

Los riesgos de utilizar **Seroquel XR[®]** en combinación con otros fármacos no se han evaluado de manera exhaustiva en estudios sistemáticos. Dados los efectos primarios sobre el SNC de **Seroquel XR[®]**, se debe tener precaución al tomarlo con otros fármacos de acción central. Quetiapina potenció los efectos cognitivos y motores del alcohol en un estudio clínico llevado a cabo en sujetos con trastornos psicóticos seleccionados; deberá limitarse la ingestión de bebidas alcohólicas mientras se tome Quetiapina.

Debido a su capacidad potencial para inducir hipotensión, **Seroquel XR[®]** puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

Seroquel XR[®] puede antagonizar los efectos de la levodopa y de los agonistas dopaminérgicos.

Fenitoína

La coadministración de Quetiapina (250 mg tres veces/ día) y fenitoína (100 mg tres veces/ día) aumentó 5 veces el *clearance* oral medio de Quetiapina. Puede requerirse aumento de la dosis de **Seroquel XR[®]** 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, barbituratos, rifampicina, glucocorticoides). Se debe tener precaución si se retira la fenitoína y se reemplaza por un no-inductor (por ejemplo, valproato) (*Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN"*).

Valproato

Efecto de otros fármacos sobre la Quetiapina: 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.

Efecto de la Quetiapina sobre otros fármacos: La concentración máxima media y el grado de absorción del ácido valproico total y libre en estado de equilibrio disminuyeron en un 10 a 12% cuando se administró valproato (500 mg dos veces al día) con Quetiapina (150 mg dos veces al día). El *clearance* oral medio del valproato (500 mg

dos veces al día) aumentó un 11% en presencia de la Quetiapina (150 mg dos veces al día). Los cambios no fueron significativos.

Tioridazina.

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

Cimetidina

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

Inhibidores del citocromo 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 Quetiapina. Se indica precaución (reducción de la dosis) cuando se administra **Seroquel XR[®]** con ketoconazol y otros inhibidores del citocromo P450 3A (por ejemplo, itraconazol, fluconazol, eritromicina, inhibidores de la proteasa).

Fluoxetina, imipramina, haloperidol y risperidona

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

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.

Litio

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

Antipirina

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

Embarazo

Categoría C: No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de **Seroquel XR[®]** en mujeres embarazadas. En la limitada literatura publicada, no existieron malformaciones mayores asociadas con la exposición a Quetiapina durante el embarazo. En estudios realizados en animales, ocurrió toxicidad embrio-fetal. Quetiapina debe utilizarse durante el embarazo sólo si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Existe una cantidad limitada de datos publicados sobre el uso de Quetiapina para el tratamiento de la esquizofrenia y de otros trastornos psiquiátricos durante el embarazo. En un estudio observacional prospectivo, 21 mujeres expuestas a Quetiapina y a otros medicamentos psicoactivos durante el embarazo dieron a luz lactantes sin malformaciones mayores. Entre otros 42 lactantes que nacieron de mujeres embarazadas que utilizaron Quetiapina durante el embarazo, no se reportaron malformaciones mayores (un estudio de 36 mujeres, 6 reportes de caso). Debido al número limitado de embarazos expuestos, estos datos posteriores a la comercialización no estiman de manera confiable la frecuencia o la ausencia de resultados adversos.

Cuando las ratas y conejas preñadas fueron expuestas a Quetiapina durante la organogénesis, no hubo aumento en la incidencia de malformaciones fetales mayores con dosis de hasta 2,4 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos para la esquizofrenia (800 mg/día sobre una base de mg/m²); sin embargo, hubo evidencia de toxicidad embrio-fetal. En las ratas, los retardos en la osificación esquelética ocurrieron con 0,6 y 2,4 veces la dosis máxima recomendada para los seres humanos, y en los conejos, con 1,2 y 2,4 veces la dosis máxima recomendada para los seres humanos. Con 2,4 veces la dosis máxima recomendada para los seres humanos, hubo un aumento de la

incidencia de flexura carpiano/tarsal (anomalía menor de partes blandas) en los fetos de conejas, y pesos fetales reducidos en ambas especies. Ocurrió toxicidad materna (disminución del peso corporal y/o muerte) con 2,4 veces la dosis máxima recomendada para los seres humanos en las ratas, y en 0,6-2,4 veces la dosis máxima recomendada para los seres humanos (todas las dosis) en las conejas.

En un estudio reproductivo peri/posnatal en ratas, no se observó ningún efecto relacionado con el fármaco cuando las hembras preñadas fueron tratadas con dosis de Quetiapina 0,01, 0,12 y 0,24 veces la dosis máxima recomendada para los seres humanos.

Sin embargo, en un estudio preliminar peri/posnatal, hubo aumentos de muerte fetal y de las crías, y disminuciones del peso medio de la camada con 3,0 veces la dosis máxima recomendada para los seres humanos.

Trabajo de parto y parto.

Se desconoce el efecto de **Seroquel XR[®]** en el trabajo de parto y parto en los seres humanos.

Período de lactancia

Quetiapina se excreta en la leche humana. Se debe tener precaución cuando se administra **Seroquel XR[®]** a una mujer en período de lactancia.

En reportes de caso publicados, el nivel de Quetiapina en la leche materna mostró un rango desde indetectable hasta 170 µg/l. La dosis del lactante se estimó en un rango del 0,09% al 0,43% de la dosis materna ajustada por peso. Sobre la base de un número limitado (n=8) de pares madre/lactante, las dosis diarias de los lactantes se calcularon en un rango desde menos de 0,01 mg/kg (con una dosis diaria materna de hasta 100 mg de Quetiapina) hasta 0,1 mg/kg (con una dosis diaria materna de 400 mg).

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de **Seroquel XR[®]** en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Sesenta y ocho pacientes en estudios clínicos con **Seroquel XR[®]** tenían 65 años de edad o más. En general, no hubo diferencias de tolerabilidad de **Seroquel XR[®]** en los

pacientes geriátricos en comparación con los adultos más jóvenes. Sin embargo, la presencia de factores que podrían disminuir el *clearance* farmacocinético aumenta la respuesta farmacodinámica al **Seroquel XR[®]** o causar ortostasis o tolerancia más pobre, debe conducir a la consideración de una menor dosis inicial, a una titulación más lenta, y a un cuidadoso control durante el período de dosificación inicial en los pacientes geriátricos. El *clearance* plasmático medio de Quetiapina se redujo en un 30% a 50% en los pacientes geriátricos en comparación con los pacientes más jóvenes (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN - *Dosificación en Poblaciones Especiales* y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética").

Deterioro renal

La experiencia clínica con **Seroquel XR[®]** en pacientes con deterioro renal es limitada (Ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética").

Deterioro hepático

Como la Quetiapina es extensamente metabolizada por el hígado, se esperan niveles plasmáticos más altos en la población con deterioro hepático, y puede ser necesario un ajuste de la dosis (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética")

Abuso y dependencia

Seroquel XR[®] no ha sido sistemáticamente estudiado en animales o humanos debido a su potencial de abuso, tolerancia o dependencia física. Si bien los estudios clínicos no revelaron ninguna tendencia hacia algún comportamiento de búsqueda de droga, estas observaciones no fueron sistemáticas y no es posible predecir, sobre la base de esta experiencia limitada, el grado en que una sustancia activa sobre el SNC se utilizará en forma incorrecta, desviada y/o abusiva una vez que sea comercializada. Por consiguiente, se debe evaluar cuidadosamente a los pacientes con respecto al antecedente de abuso de drogas, y a tales pacientes se los debe observar atentamente en busca de signos de mal uso o abuso de **Seroquel XR[®]**, (por ejemplo, el desarrollo de tolerancia, aumentos en la dosis, comportamiento de búsqueda de droga).

Efecto sobre la capacidad para conducir un vehículo y operar maquinaria

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

REACCIONES ADVERSAS**Experiencia en estudios clínicos**

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, los porcentajes de reacciones adversas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los porcentajes en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los porcentajes observados en la práctica.

La información que se encuentra a continuación deriva de una base de datos del estudio clínico para Seroquel XR® que consiste en 1239 pacientes expuestos a Seroquel XR® para el tratamiento de la esquizofrenia, y trastorno bipolar, incluida la manía bipolar, en estudios con control de placebo. Esta experiencia corresponde aproximadamente a 143,1 pacientes-año. Las reacciones adversas fueron evaluadas mediante la recolección de reacciones adversas, resultados de exámenes físicos, signos vitales, pesos corporales, análisis de laboratorio y resultados de ECG.

Las reacciones adversas durante la exposición se obtuvieron mediante indagación general y fueron registradas por los investigadores de los estudios clínicos utilizando terminología de su propia elección. En consecuencia, no es posible proporcionar un cálculo significativo de la proporción de individuos que experimentaron reacciones adversas sin primero agrupar los tipos similares de reacciones en un número más pequeño de categorías estandarizadas de eventos. En las tablas y planillas que figuran a continuación, se ha utilizado la terminología estándar del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (*MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities*) para clasificar las reacciones adversas reportadas.

Las frecuencias establecidas de reacciones adversas representan la proporción de individuos que experimentaron, al menos una vez, un evento adverso emergente del tratamiento del tipo enumerado. Se consideró que un evento era emergente del tratamiento si ocurría por primera vez o empeoraba mientras recibía tratamiento luego de la evaluación basal.

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

No hubo diferencia en la incidencia y tipo de reacciones adversas asociadas con la discontinuación (6,4% para **Seroquel XR®** versus 7,5% para placebo) en un conjunto de estudios controlados de esquizofrenia. En un estudio clínico único realizado en pacientes con depresión bipolar, el 13% de los pacientes tratados con **Seroquel XR®** discontinuó debido a reacción adversa en comparación con el 4% de los pacientes tratados con placebo. En un estudio clínico único en pacientes con manía bipolar, el 4,6% de los pacientes tratados con **Seroquel XR®** discontinuó debido a reacciones adversas en comparación con el 8,1% de los pacientes tratados con placebo.

Reacciones adversas que ocurrieron en una incidencia del 5% o más entre los pacientes tratados con Seroquel XR® en estudios a corto plazo con control de placebo.

La Tabla 2 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de las reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron durante el tratamiento agudo de la esquizofrenia (hasta 6 semanas) en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con **Seroquel XR®** (dosis que varían de 300 a 800 mg/día) cuando la incidencia en pacientes tratados con **Seroquel XR®** fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo.

Tabla 2. Incidencia de experiencias adversas emergentes del tratamiento en estudios clínicos con control de placebo de 6 semanas para el tratamiento de la esquizofrenia.

Sistema orgánico / Término preferido	Seroquel XR® (n=951)	PLACEBO (n=319)
Trastornos gastrointestinales		
Boca Seca	12%	1%
Constipación	6%	5%
Dispepsia	5%	2%
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia ²	25%	10%
Mareos	10%	4%
Trastornos vasculares		
Hipotensión ortostática	7%	5%

¹ Las reacciones para las cuales la incidencia de **Seroquel XR®** fue igual al, o menor que el placebo no se enumeran en la tabla, pero incluían lo siguiente: dolor de cabeza, insomnio, y náuseas.

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

En estos estudios, las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas con el uso de **Seroquel XR[®]** (incidencia del 5% o mayor) y observadas con **Seroquel XR[®]** en un porcentaje al menos dos veces el del placebo, fueron somnolencia (25%), boca seca (12%), mareos (10%), y dispepsia (5%).

La Tabla 3 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de las reacciones adversas que ocurrieron en el tratamiento durante el tratamiento agudo de la depresión bipolar (hasta 8 semanas) en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con **Seroquel XR[®]** 300 mg/día en la cual la incidencia en los pacientes tratados con **Seroquel XR[®]** fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo.

Tabla 3. Reacciones adversas emergentes del tratamiento en un estudio clínico con control de placebo de 8 semanas para el tratamiento de la depresión bipolar

Sistema corporal/ término Preferido	Seroquel XR [®] (n=137)	Placebo (n=140)
Trastornos gastrointestinales		
Boca seca	37%	7%
Constipación	8%	6%
Dispepsia	7%	1%
Trastornos generales		
Fatiga	6%	2%
Investigaciones		
Aumento de Peso	7%	1%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Aumento del Apetito	12%	6%
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia ²	52%	13%
Mareos	13%	11%

¹ Las reacciones para las cuales la incidencia de **Seroquel XR[®]** fue igual o menor que el placebo no se enumeran en la tabla, pero incluyeron las siguientes: dolor de cabeza e insomnio.

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

En estos estudios, las reacciones adversas más comúnmente observadas se asociaron con el uso de **Seroquel XR[®]** (incidencia de 5% o mayor) y se observaron en una proporción en **Seroquel XR[®]** de por lo menos el doble de las del placebo fueron la somnolencia

(52%), boca seca (37%), aumento de apetito (12%), aumento de peso (7%), dispepsia (7%) y fatiga (6%).

La Tabla 4 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de las reacciones adversas que ocurrieron durante el tratamiento agudo de la manía bipolar (hasta 3 semanas) en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con **Seroquel XR[®]** (rango de dosis de 400 a 800 mg/día) en la cual la incidencia en los pacientes tratados con **Seroquel XR[®]** fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo.

Tabla 4: Reacciones adversas emergentes del tratamiento en estudios clínicos con control de placebo de 3 semanas para el tratamiento de la manía bipolar

Sistema corporal/ término preferido	Seroquel XR [®] (1=151)	Placebo (n=160)
Trastornos gastrointestinales		
Boca seca	34%	7%
Constipación	10%	3%
Dispepsia	7%	4%
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		
Fatiga	7%	4%
Investigaciones		
Aumento de Peso	7%	1%
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia ²	50%	12%
Mareos	10%	4%
Disartria	5%	0%
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Congestión Nasal	5%	1%

¹ Las reacciones para las cuales la incidencia de **Seroquel XR[®]** fue igual o menor que el placebo no se enumeran en la tabla, pero incluyeron las siguientes: dolor de cabeza.

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

En estos estudios, las reacciones adversas más comúnmente observadas se asociaron con el uso de **Seroquel XR[®]** (incidencia de 5% o mayor) y se observaron en una proporción en **Seroquel XR[®]** de por lo menos el doble de la del placebo, fueron somnolencia (50%),

boca seca (34%), mareos (10%), constipación (10%), aumento de peso (7%), disartria (5%) y congestión nasal (5%).

Reacciones adversas que ocurrieron en una incidencia del 5% o más entre los pacientes tratados con Seroquel XR® en estudios a largo plazo, con control de placebo

En un estudio con control de placebo a más plazo largo, los pacientes adultos con esquizofrenia que permanecieron clínicamente estables con Seroquel XR® durante el tratamiento abierto durante al menos 4 meses se aleatorizaron para recibir placebo (n=103) o continuar con el tratamiento de Seroquel XR® que estaban recibiendo (n=94) durante un periodo de hasta 12 meses de observación por posibles recidivas, las reacciones adversas informadas generalmente concordaron con las informadas en los estudios a corto plazo con placebo. El insomnio (8,5%) y el dolor de cabeza (7,4%) fueron los únicos eventos adversos informados por al menos 5% de los pacientes.

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

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

Reacciones adversas que han estado asociadas con el uso de Seroquel® y no están enumeradas en ningún otro lado más que en el prospecto.

Reacción anafiláctica, edema periférico, rinitis, eosinofilia, hipersensibilidad, aumentos de los niveles de gamaglutamiltransferasa y síndrome de piernas inquietas.

Síntomas Extrapiramidales (SEP)

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

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

Se utilizaron cuatro métodos para medir los SEP: (1) puntuación total Simpson-Angus (SAS) -cambio medio desde la admisión- que evalúa el parkinsonismo y la acatisia, (2) la Puntuación de Evaluación Global de la Escala de Clasificación de Acatisia de Barnes (BARS), (3) la incidencia de las quejas espontáneas de SEP (acatisia, acinesia, rigidez en rueda dentada, síndrome extrapiramidal, hipertonía, hipocinesia, rigidez de cuello y temblor), y (4) uso de medicamentos anticolinérgicos para tratar los SEP emergentes.

En los estudios clínicos con Quetiapina con control de placebo, utilizando dosis de hasta 800 mg por día, la incidencia de cualquier reacción adversa potencialmente relacionada con SEP fue del 8% al 11% para Quetiapina y del 4% al 11% para el placebo.

En los estudios clínicos con control de placebo de tres grupos para el tratamiento de la esquizofrenia, utilizando dosis entre 300 mg y 800 mg de **Seroquel XR[®]**, la incidencia de cualquier reacción adversa potencialmente relacionada con SEP fue del 8% para **Seroquel XR[®]** y del 8 % para **Seroquel[®]** (sin evidencia de estar relacionado con la dosis) y del 5% en el grupo tratado con placebo. En estos estudios, la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, disquinesia, distonía, agitación, y rigidez muscular) fue por lo general baja y no excedió el 3% para ningún grupo de tratamiento.

Al finalizar el tratamiento, el cambio medio desde la admisión en la puntuación total SAS y en la puntuación de Evaluación Global BARS fue similar entre los grupos de tratamiento. El uso de medicamentos anticolinérgicos concomitantes no fue frecuente y fue similar entre los grupos de tratamiento. La incidencia de los síntomas extrapiramidales fue consistente con la observada con el perfil de **Seroquel[®]** en pacientes con esquizofrenia.

En un estudio clínico con control de placebo para el tratamiento de la depresión bipolar que utilizó 300 mg de **Seroquel XR[®]**, la incidencia de cualquier reacción adversa potencialmente relacionada con EPS fue del 4,4% para **Seroquel XR[®]** y 0,7% en el grupo que recibió placebo. En este estudio, la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo, acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, distonía, hipertonía) no excedió el 1,5% para ninguna reacción adversa individual.

En un estudio clínico con control de placebo para el tratamiento de la manía bipolar que utilizó el rango de dosis de 400-800 mg/día de **Seroquel XR®**, la incidencia de cualquier reacción adversa potencialmente relacionada con SEP fue de 6,6% para **Seroquel XR®** y 3,8% en el grupo que recibió placebo. En este estudio, la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo, acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, distonía, inquietud y rigidez en rueda dentada) no excedió 2,0% para ninguna reacción adversa.

Signos vitales y estudios de laboratorio.

- Cambios en los signos vitales:

Quetiapina se asocia con hipotensión ortostática (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

- Aumento de peso:

En los estudios clínicos de esquizofrenia con **Seroquel XR®**, las proporciones de pacientes que cumplieron con un criterio de aumento de peso de $\geq 7\%$ del peso corporal fueron del 10% para **Seroquel XR®** en comparación con el 5% para el placebo. En los estudios de esquizofrenia las proporciones de pacientes que cumplieron con un criterio de aumento de peso de $\geq 7\%$ de peso corporal se compararon en un conjunto de cuatro estudios clínicos con control de placebo de 3 a 6 semanas, revelando una mayor incidencia, estadísticamente significativa, de aumento de peso para **Seroquel®** (23%) en comparación con el placebo (6%). En el estudio clínico de depresión bipolar con **Seroquel XR®**, las proporciones de pacientes que cumplieron con un criterio de peso de $\geq 7\%$ de peso corporal fueron del 8,2% para **Seroquel XR®** en comparación con el 0,8% para el placebo. En el estudio clínico de manía aguda con **Seroquel XR®**, las proporciones de pacientes que cumplieron con un criterio de peso de $\geq 7\%$ de peso corporal fueron del 5,1% para **Seroquel XR®** en comparación con el 0% para el placebo.

- Cambios de laboratorio:

Una evaluación de la experiencia previa a la comercialización para **Seroquel®** sugirió que se asocia con aumentos asintomáticos en TGP y aumentos tanto en el colesterol total como en los triglicéridos (Ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). En los estudios clínicos poscomercialización se han observado aumentos en el colesterol total (predominantemente colesterol LDL).



En los estudios clínicos de monoterapia con control de placebo de **Seroquel XR®** de tres grupos, entre los pacientes con un recuento basal de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$, la incidencia de al menos una ocurrencia de recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ fue 1,5% en los pacientes tratados con **Seroquel XR®** y 1,5% para **Seroquel®**, en comparación con el 0,8% en los pacientes tratados con placebo.

En los estudios clínicos de monoterapia con control de placebo que involucraron a 3368 pacientes que recibieron fumarato de Quetiapina y a 1515 que recibieron placebo, la incidencia de al menos una ocurrencia de recuento de neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/L$ entre pacientes con un recuento normal de neutrófilos en la admisión y al menos una medida disponible de laboratorio de seguimiento disponible fue de 0,3% (10/2967) en los pacientes tratados con Quetiapina, comparada con 0,1% (2/1349) en los pacientes tratados con placebo.

Los pacientes con recuento bajo de glóbulos blancos preexistente o antecedente de leucopenia/neutropenia inducidas por el fármaco deben hacerse supervisiones del recuento de sangre completo con frecuencia durante los primeros meses de tratamiento y deben discontinuar **Seroquel XR®** ante el primer signo de un descenso en el recuento en glóbulos blancos en ausencia de otros factores causantes (Ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Cambios en el ECG

El 3,9% de los pacientes tratados con **Seroquel XR®**, y el 3,4% de los pacientes tratados con placebo tuvieron taquicardia (> 120 latidos por minuto) en algún momento durante los estudios clínicos. **Seroquel XR®** estuvo asociado con un aumento medio en la frecuencia cardíaca, que se evaluó por ECG, de 7 latidos por minuto en comparación con una disminución media de 1 latido por minuto para el placebo. Esto es consistente con las frecuencias de **Seroquel®**. La incidencia de las reacciones adversas de taquicardia fue del 3% para **Seroquel XR®** en comparación con el 1% para el placebo. El uso de **Seroquel®** se asoció con un aumento medio en la frecuencia cardíaca, que se evaluó por ECG, de 7 latidos por minuto en comparación con un aumento medio de 1 latido por minuto entre los pacientes tratados con placebo. La ligera tendencia a la taquicardia puede estar relacionada con el potencial de Quetiapina para inducir cambios ortostáticos (Ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Hipotensión Ortostática").

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso posterior a la aprobación de **Seroquel®**. Debido a que estas reacciones son informadas de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular correctamente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Las reacciones adversas reportadas desde la introducción en el mercado, que estuvieron en relación temporal con el tratamiento con **Seroquel®** incluyen: reacción anafiláctica y piernas inquietas.

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Experiencia en seres humanos

En estudios clínicos, se ha informado sobrevida con sobredosis agudas de hasta 30 gramos de Quetiapina. La mayoría de los pacientes que tuvieron una sobredosis no experimentaron eventos adversos o se recuperaron completamente de los eventos informados. Se ha informado muerte en un estudio clínico luego de una sobredosis de 13,6 gramos de Quetiapina sola. En general, los signos y síntomas informados fueron aquellos que resultaron de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del fármaco, por ejemplo, somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión. Los pacientes con enfermedad cardiovascular severa pre-existente pueden tener un mayor riesgo de efectos por sobredosis (Ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). Un caso, que consistió en una sobredosis calculada de 9600 mg, se asoció con hipocaliemia y bloqueo cardíaco de primer grado. En la experiencia poscomercialización, han habido informes muy poco frecuentes de sobredosis de **Seroquel®** solo que causen muerte, coma, o prolongación de QTc.

Tratamiento de la sobredosis

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

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con 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

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30°C.



7002

ORIGINAL

**PRESENTACIONES:**

Seroquel XR® 50: Envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Seroquel XR® 150: Envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Seroquel XR® 200: Envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Seroquel XR® 300: Envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Seroquel XR® 400: Envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **Seroquel XR®** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Seroquel XR® y **Seroquel®** son marcas registradas propiedad de **ASTRAZENECA UK Ltd.**

Seroquel XR® y **Seroquel®** son productos protegidos por patentes, propiedad de **ASTRAZENECA UK Ltd.**

Elaborado y acondicionado por **ASTRAZENECA UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Reino Unido.**

Distribuido en Argentina por **LABORATORIOS BAGÓ S.A.**


Calle 4, Nº1429 (B1904CIA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel.: (0221) 425-9550/54.

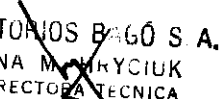
Administración: Bernardo de Irigoyen 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

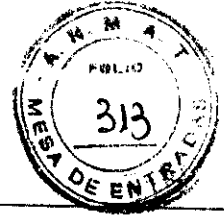
Certificado Nº 46.865


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
SUSANA FEPRE OLIVE
FARMACEÚTICA
MA. 11.743


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. KRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEÚTICA
MA. 11.832



7002




ORIGINAL

“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA”.

Fecha última de revisión:

Prospecto aprobado por la ANMAT Disp. N°


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
SUSANA FERRE OLIVE
FARMACÉUTICA
MA 11.743


LABORATORIOS P. O. S. A.
NADINA M. CAYÓN
CO-DIRECTORA GENERAL
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832

