



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-89271783-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-89271783-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ETIASSEL 25, ETIASSEL 100, ETIASSEL 200, ETIASSEL 300 / QUETIAPINA (como Fumarato), Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / QUETIAPINA 25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg; y ETIASSEL XR 50, ETIASSEL XR 150, ETIASSEL XR 200, ETIASSEL XR 300, ETIASSEL XR 400 / QUETIAPINA (como Fumarato), Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / QUETIAPINA 50mg, 150mg, 200mg, 300mg y 400mg; aprobada por Certificado N° 54.730.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASTRAZENECA SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ETIASSEL 25, ETIASSEL 100, ETIASSEL 200, ETIASSEL 300 / QUETIAPINA (como Fumarato), Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / QUETIAPINA 25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg; y ETIASSEL XR 50, ETIASSEL XR 150, ETIASSEL XR 200, ETIASSEL XR 300, ETIASSEL XR 400 / QUETIAPINA (como Fumarato), Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / QUETIAPINA 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg y 400 mg; los nuevos proyectos de prospectos obrantes en los documentos IF-2022-102857279-APN-DERM#ANMAT e IF-2022-102857034-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrantes en los documentos IF-2022-102856823-APN-DERM#ANMAT e IF-2022-102856584-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.730, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-89271783-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.11.07 12:12:45 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.07 12:12:58 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO
(Prospecto para prescribir)**

Etiasel® 25 Etiasel® 100 Etiasel® 200 Etiasel® 300
Quetiapina 25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de **Etiasel® 25 mg** contiene: 25 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina). Excipientes: Núcleo: Povidona; Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato; Celulosa microcristalina; Almidón glicolato de sodio Tipo A; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio. Recubrimiento: Hipromelosa 2910; Macrogol 400 Dióxido de titanio (E171); Óxido de hierro amarillo (E172); Óxido de hierro rojo (E172).

Cada comprimido recubierto de **Etiasel® 100 mg** contiene: 100 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina). Excipientes: Núcleo: Povidona; Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato; Celulosa microcristalina; Almidón glicolato de sodio Tipo A; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio. Recubrimiento: Hipromelosa 2910; Macrogol 400 Dióxido de titanio (E171); Óxido de hierro amarillo (E172).

Cada comprimido recubierto de **Etiasel® 200 mg** contiene: 200 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina). Excipientes: Núcleo: Povidona; Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato; Celulosa microcristalina; Almidón glicolato de sodio Tipo A; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio. Recubrimiento: Hipromelosa 2910; Macrogol 400 Dióxido de titanio (E171).

Cada comprimido recubierto de **Etiasel® 300 mg** contiene: 300 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina). Excipientes: Núcleo: Povidona; Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato; Celulosa microcristalina; Almidón glicolato de sodio Tipo A; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio. Recubrimiento: Hipromelosa 2910; Macrogol 400 Dióxido de titanio (E171).

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos: Diacepinas, oxacepinas y tiacepinas.
Código ATC: N05A H04

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Etiasel® está indicado para:

- tratamiento de la esquizofrenia.
- tratamiento del trastorno bipolar:
 - Para el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves en el trastorno bipolar.
 - Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar.
 - Para la prevención de la recurrencia de episodios maníacos o depresivos en pacientes con trastorno bipolar que previamente respondieron al tratamiento con quetiapina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito plasmático humano activo, norquetiapina, interactúan con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Quetiapina y norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT₂) y por los D₁ y D₂ de dopamina. Se cree que esta combinación de antagonismo de receptores con una mayor selectividad relativa para los receptores 5HT₂ en relación con los D₂ que se considera que contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y a la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales (EPS) de **Etiasel®** comparado con los antipsicóticos típicos. Quetiapina y norquetiapina no tienen una afinidad apreciable a los receptores de benzodiazepinas, pero sí una alta afinidad a receptores histamérgicos y alfa₁ adrenérgicos y afinidad moderada a receptores alfa₂ adrenérgicos. Quetiapina presenta una afinidad baja o nula a receptores muscarínicos, mientras que la norquetiapina presenta una afinidad moderada a alta a ciertos receptores muscarínicos, que puede explicar los efectos anticolinérgicos (muscarínicos). La inhibición del NET y la acción agonista parcial de norquetiapina en los receptores 5HT_{1A} puede contribuir a la eficacia terapéutica de **Etiasel®** como antidepresivo.

Efectos farmacodinámicos

Quetiapina es activa en los tests de actividad antipsicótica, tales como evitación condicionada. También bloquea la acción de los agonistas de dopamina, determinada ya sea mediante el comportamiento o electrofisiológicamente, y eleva las concentraciones del metabolito de dopamina, un índice neuroquímico de bloqueo del receptor D₂. La quetiapina demuestra selectividad para el sistema límbico produciendo un bloqueo de despolarización de las neuronas mesolímbicas, pero no de las nigrostriatales que contienen dopamina tras la administración crónica. Quetiapina muestra una carga distónica mínima en los monos *Cebus* sensibilizados a haloperidol o no tratados con el fármaco tras la administración aguda y crónica (*ver sección Reacciones Adversas*).

Eficacia clínica

Esquizofrenia

En tres ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con esquizofrenia, que usaron dosis variables de quetiapina, no se produjeron diferencias entre los grupos tratados con **Etiasel®** o con placebo en cuanto a la incidencia de EPS o uso concomitante de anticolinérgicos. Un ensayo controlado con placebo que evaluó dosis fijas de quetiapina en el rango de 75 a 750 mg/día no demostró evidencia de un aumento en los EPS o en el uso concomitante de anticolinérgicos. No se ha verificado en ensayos clínicos ciegos la eficacia a largo plazo de **Etiasel®** IR en la prevención de las recaídas de la esquizofrenia. En ensayos abiertos, en pacientes con esquizofrenia, quetiapina fue efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en pacientes que mostraron una respuesta al tratamiento inicial, lo que sugiere una eficacia a largo plazo.

Trastorno bipolar

En cuatro ensayos clínicos controlados con placebo que evaluaron dosis de **Etiasel®** de hasta 800 mg/día para el tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves, dos de ellos en monoterapia y como tratamiento en combinación con litio o divalproex, no se produjeron diferencias entre los grupos de tratamiento con **Etiasel®** y placebo en la incidencia de EPS o uso concomitante de anticolinérgicos.

En el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves, **Etiasel®** demostró una eficacia superior a placebo en la reducción de los síntomas maníacos a las 3 y 12 semanas en dos ensayos en monoterapia. No se dispone de datos de estudios a largo plazo para demostrar la efectividad de **Etiasel®** en la prevención de posteriores episodios maníacos o depresivos. Los datos de **Etiasel®** en combinación con divalproex o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves a las 3 y 6 semanas son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos demostraron un efecto aditivo a la Semana 3. Un segundo estudio no demostró un efecto aditivo a la Semana 6.

La media de la mediana de la dosis de **Etiasel®** en la última semana en pacientes que respondieron al tratamiento fue de aproximadamente 600 mg/día y aproximadamente el 85% de los pacientes que respondieron al tratamiento fueron tratados en el rango de dosis de 400 a 800 mg/día.

En 4 ensayos clínicos con una duración de 8 semanas en pacientes con episodios depresivos de moderados a graves en el trastorno bipolar I o bipolar II, **Etiasel®** IR 300 mg y 600 mg fue significativamente superior al tratamiento de pacientes con placebo en cuanto a las medidas pertinentes de los resultados: mejoría media en la MADRS y en la respuesta definida como al menos una mejoría del 50% en la puntuación total de la MADRS desde los valores basales. No se observó diferencia en la magnitud del efecto entre los pacientes que recibieron 300 mg de **Etiasel®** IR y los que recibieron la dosis de 600 mg.

En la fase de continuación en dos de estos estudios, se demostró que el tratamiento a largo plazo de los pacientes que respondieron al tratamiento con **Etiasel®** IR 300 ó 600 mg, fue eficaz comparado con el tratamiento con placebo con respecto a los síntomas depresivos, pero no con respecto a los síntomas maníacos.

En dos estudios de prevención de recurrencia que evaluaron **Etiasel®** en combinación con estabilizadores del ánimo, en pacientes con episodios maníacos, depresivos o de estados de ánimo mixtos, la combinación con **Etiasel®** fue superior a la monoterapia con estabilizadores del estado de ánimo en el aumento del tiempo hasta la recurrencia de cualquier evento del estado de ánimo (maníaco, mixto o depresivo). **Etiasel®** se administró dos veces al día, en total, 400 mg a 800 mg al día como tratamiento en combinación con litio o valproato.

En un estudio randomizado de 6 semanas, de litio y **Etiasel®** XL frente a placebo y **Etiasel®** XL en pacientes adultos con manía aguda, la diferencia en la media de la escala YMRS (Young Mania Rating Scale) significó una mejoría de 2,8 puntos entre el grupo del litio y el grupo placebo, y la diferencia en el porcentaje de respondedores (definido como el 50% de mejoría desde la línea basal en la escala YMRS) fue del 11% (79% en el grupo del litio frente al 68% en el grupo placebo).

En un estudio a largo plazo (hasta 2 años de tratamiento) que evaluó la prevención de la recurrencia en pacientes con episodios del estado de ánimo maníacos, depresivos o mixtos, quetiapina fue superior a placebo en el aumento del tiempo hasta la recurrencia de cualquier evento del estado de ánimo (maníaco, mixto o depresivo), en pacientes con trastorno bipolar I. El número de pacientes con un evento del estado de ánimo fue de 91

(22,5%) en el grupo de quetiapina, 208 (51,5%) en el grupo de placebo y 95 (26,1%) en el grupo de tratamiento con litio, respectivamente. En los pacientes que respondieron a quetiapina, comparando el tratamiento continuo con quetiapina con el cambio de tratamiento a litio, los resultados indicaron que un cambio al tratamiento con litio no parece estar asociado con un aumento del tiempo hasta la recurrencia de un evento del estado de ánimo.

Los ensayos clínicos han demostrado que **Etiasel®** es efectivo en esquizofrenia y manía cuando se administra dos veces al día, aunque quetiapina posee una vida media farmacocinética de aproximadamente 7 horas. Esto está también respaldado por los datos de un estudio de tomografía de emisión de positrones (PET), en el cual se identificó que, para quetiapina, la ocupación del receptor 5HT2 y D2 se mantiene durante un periodo de hasta 12 horas. No se han evaluado la seguridad y eficacia de dosis superiores a 800 mg/día.

Seguridad clínica

En ensayos clínicos, a corto plazo, controlados con placebo en esquizofrenia y manía bipolar la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue similar a la de placebo (esquizofrenia: 7,8% para quetiapina y 8,0% para placebo; manía bipolar: 11,2% para quetiapina y 11,4% para placebo). Se observaron tasas más altas de síntomas extrapiramidales en pacientes tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo en los ensayos clínicos controlados con placebo, a corto plazo, en el MDD y depresión bipolar. En los ensayos controlados con placebo, a corto plazo, en depresión bipolar, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 8,9% para quetiapina en comparación con el 3,8% para placebo. En los ensayos clínicos, a corto plazo, controlados con placebo en monoterapia, en el trastorno depresivo mayor, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 5,4% para **Etiasel®** XL y del 3,2% para placebo. En un ensayo a corto plazo, controlado con placebo en monoterapia, en pacientes de edad avanzada con trastorno depresivo mayor, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 9,0% para **Etiasel®** XL y del 2,3% para placebo. Tanto en depresión bipolar como en el MDD, la incidencia de los eventos adversos individuales (p. ej., acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, discinesia, distonía, inquietud, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotora y rigidez muscular) no superó el 4% en ningún grupo de tratamiento.

En los estudios a corto plazo, controlados con placebo, con dosis fijas (50 mg/día a 800 mg/día) (oscilando desde 3 a 8 semanas), el aumento medio de peso en los pacientes tratados con quetiapina osciló desde 0,8 kg para la dosis diaria de 50 mg hasta 1,4 kg para la dosis diaria de 600 mg (con un aumento inferior para la dosis diaria de 800 mg), en comparación con 0,2 kg en los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes tratados con quetiapina que aumentaron $\geq 7\%$ del peso corporal osciló desde el 5,3% para la dosis diaria de 50 mg hasta el 15,5% para la dosis diaria de 400 mg (con un aumento inferior para las dosis diarias de 600 mg y 800 mg), en comparación con el 3,7% en los pacientes tratados con placebo.

Un estudio randomizado de 6 semanas, de litio y **Etiasel®** XL frente a placebo y **Etiasel®** XL en pacientes adultos con manía aguda indicó que la combinación de **Etiasel®** XL con litio da lugar a más efectos adversos (63% frente a 48% en **Etiasel®** XL en combinación con placebo). Los resultados de seguridad demostraron una mayor incidencia de notificación de síntomas extrapiramidales en el 16,8% de los pacientes en

el grupo de litio y de un 6,6% en el grupo de placebo, la mayoría de los cuales consistió en temblor, notificado en un 15,6% de los pacientes del grupo de litio y en un 4,9% en el grupo placebo. La incidencia de somnolencia fue superior en el grupo de **Etiasele**® XL con litio (12,7%) comparado con el grupo de **Etiasele**® XL con placebo (5,5%). Además, un porcentaje superior de pacientes tratados en el grupo de litio (8,0%) tuvieron un aumento de peso ($\geq 7\%$) al final del tratamiento comparado con los pacientes en el grupo placebo (4,7%).

Los ensayos a largo plazo de prevención de recaídas tuvieron un período abierto (oscilando desde 4 hasta 36 semanas) durante el cual los pacientes fueron tratados con quetiapina, seguido por un período de retirada randomizado durante el cual los pacientes fueron randomizados a quetiapina o placebo. En los pacientes que fueron randomizados a quetiapina, el aumento medio de peso durante el período abierto fue de 2,56 kg, y para la Semana 48 del período randomizado, el aumento medio de peso fue de 3,22 kg, en comparación con los valores basales en el período abierto. En los pacientes que fueron randomizados a placebo, el aumento medio de peso durante el período abierto fue de 2,39 kg, y para la semana 48 del período randomizado, el aumento medio de peso fue de 0,89 kg, en comparación con los valores basales en el período abierto.

En estudios controlados con placebo en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia, la incidencia de eventos adversos cerebrovasculares por 100 pacientes-año no fue mayor en pacientes tratados con quetiapina que en pacientes tratados con placebo.

En todos los ensayos, a corto plazo, controlados con placebo en monoterapia, en pacientes con un recuento basal de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, la incidencia de tener al menos un cambio en el recuento de neutrófilos a $< 1,5 \times 10^9/l$, fue de un 1,9% en pacientes tratados con quetiapina en comparación con un 1,5% en pacientes tratados con placebo. La incidencia de cambios a $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ fue la misma (0,2%) en pacientes tratados con quetiapina que en pacientes tratados con placebo. En todos los ensayos clínicos (controlados con placebo, abiertos, con comparador activo) en pacientes con un recuento basal de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, la incidencia de tener al menos un cambio en el recuento de neutrófilos a $< 1,5 \times 10^9/l$ fue de un 2,9% y a $< 0,5 \times 10^9/l$ fue de un 0,21% en pacientes tratados con quetiapina.

El tratamiento con quetiapina se asoció a descensos, relacionados con la dosis, de los niveles de hormonas tiroideas. La incidencia de cambios en TSH fue del 3,2% para quetiapina frente al 2,7% para placebo. La incidencia de cambios recíprocos, potencialmente significativos desde el punto de vista clínico, de ambas T3 o T4 y TSH fue rara en estos ensayos, y los cambios observados en los niveles de hormonas tiroideas no se asociaron a hipotiroidismo clínicamente sintomático.

La reducción en T4 total y libre fue máxima en el plazo de las primeras seis semanas del tratamiento con quetiapina, sin que se produjera una reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En aproximadamente 2/3 de todos los casos, el cese del tratamiento con quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento.

Cataratas/opacidades del cristalino

En un ensayo clínico para evaluar el potencial de inducción de cataratas de **Etiasel®** (200-800 mg/día) frente a risperidona (2-8 mg) en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, el porcentaje de pacientes con aumento en el grado de opacidad del cristalino no fue superior en **Etiasel®** (4%) en comparación con risperidona (10%), para pacientes con al menos 21 meses de exposición.

Población pediátrica

Eficacia clínica

Se estudió la eficacia y seguridad de **Etiasel®** en un estudio controlado con placebo de 3 semanas de duración para el tratamiento de la manía (n = 284 pacientes de los EE.UU., de entre 10-17 años de edad). Alrededor del 45% de la población de pacientes tenía un diagnóstico adicional de ADHD. Además, se llevó a cabo un estudio controlado con placebo de 6 semanas de duración para el tratamiento de la esquizofrenia (n = 222 pacientes, con edades entre 13-17 años). En ambos estudios, se excluyeron los pacientes con falta conocida de respuesta a **Etiasel®**. El tratamiento con **Etiasel®** se inició con 50 mg/día y en el día 2, se aumentó a 100 mg/día; posteriormente la dosis fue ajustada a una dosis objetivo (manía 400-600 mg/día; esquizofrenia 400-800 mg/día) con incrementos de 100 mg/día administrados dos o tres veces al día.

En el estudio de manía, la diferencia en el cambio medio de LS desde los valores basales en la puntuación total de la YMRS (activo menos placebo) fue de -5,21 para 400 mg/día de **Etiasel®** y -6,56 para 600 mg/día de **Etiasel®**. Las tasas de los que respondieron (mejoría en la YMRS \geq 50%) fueron del 64% para 400 mg/día de **Etiasel®**, del 58% para 600 mg/día y del 37% en el brazo de placebo.

En el estudio de esquizofrenia, la diferencia en el cambio medio de LS desde los valores basales en la puntuación total de la PANSS (activo menos placebo) fue -8,16 para 400 mg/día de **Etiasel®** y -9,29 para 800 mg/día de **Etiasel®**. Ni la dosis baja (400 mg/día) ni el régimen de dosis alta (800 mg/día) de quetiapina fue superior a placebo con respecto al porcentaje de pacientes que consiguieron respuesta, definida como una reducción del \geq 30% desde los valores basales en la puntuación total de la PANSS. Tanto en la manía como en la esquizofrenia, las dosis más altas tuvieron por resultado tasas de respuesta numéricamente más bajas.

En un tercer estudio controlado con placebo, en monoterapia a corto plazo, con **Etiasel®** XL en niños y adolescentes (10-17 años de edad) con depresión bipolar, la eficacia no fue demostrada.

No se dispone de datos sobre el mantenimiento del efecto o la prevención de la recurrencia en este grupo etario.

Seguridad clínica

En los ensayos pediátricos a corto plazo con quetiapina descritos arriba, las tasas de EPS en el brazo activo frente a placebo fueron del 12,9% frente al 5,3% en el ensayo de esquizofrenia, del 3,6% frente al 1,1% en el ensayo de manía bipolar, y del 1,1% frente al 0% en el ensayo de depresión bipolar. Las tasas de aumento de peso \geq 7% del peso corporal inicial en el brazo activo frente a placebo fueron del 17% frente al 2,5% en los ensayos de esquizofrenia y manía bipolar, y del 13,7% frente al 6,8% en el ensayo de depresión bipolar. Las tasas de eventos relacionados con el suicidio en el brazo activo frente a placebo fueron del 1,4% frente al 1,3% en el ensayo de esquizofrenia,

del 1,0% frente al 0% en el ensayo de manía bipolar, y del 1,1% frente al 0% en el ensayo de depresión bipolar. Durante una fase de seguimiento post-tratamiento extendida del ensayo de depresión bipolar, hubo dos eventos relacionados con el suicidio en dos pacientes; uno de esos pacientes estaba tratado con quetiapina en el momento del evento.

Seguridad a largo plazo

Una extensión de tratamiento abierto de 26 semanas de los ensayos en fase aguda (n=380 pacientes), con **Etiasel®** dosificado de forma flexible a 400-800 mg/día, proporcionó datos adicionales de seguridad. Se reportaron aumentos de la presión arterial en niños y adolescentes y aumento del apetito, síntomas extrapiramidales y elevaciones de la prolactina sérica se reportaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes que en pacientes adultos (*ver secciones Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas*). Respecto al aumento de peso, al ajustar teniendo en cuenta el crecimiento normal a largo plazo, se usó un aumento de por lo menos 0,5 desviaciones estándar a partir de los valores basales en el Índice de Masa Corporal (BMI) como medida de un cambio clínicamente significativo; el 18,3% de los pacientes que fueron tratados con quetiapina durante al menos 26 semanas cumplieron este criterio.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción

La quetiapina se absorbe bien y metaboliza extensivamente tras la administración oral. La biodisponibilidad de la quetiapina no está significativamente afectada por la administración con alimentos. Las concentraciones molares máximas en estado de equilibrio del metabolito activo norquetiapina son el 35% de las observadas para quetiapina.

La farmacocinética de quetiapina y de norquetiapina es lineal en el rango posológico aprobado.

Distribución

Quetiapina se une en un 83% aproximadamente a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

Quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, representando el compuesto original menos del 5% del material relacionado con el fármaco sin alterar en orina o heces tras la administración de quetiapina radiomarcada. Las investigaciones in vitro establecieron que CYP3A4 es el enzima principal responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. Norquetiapina se forma y elimina principalmente a través de CYP3A4.

Aproximadamente el 73% de la radioactividad se excreta en la orina y el 21% en las heces.

Se detectó que la quetiapina y varios de sus metabolitos (incluyendo norquetiapina) son inhibidores débiles de las actividades in vitro de los citocromos humanos P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Se observa la inhibición in vitro de CYP solamente a concentraciones de aproximadamente 5 a 50 veces mayores que las observadas en un rango de dosis en humanos de 300 a 800 mg/día. En base a estos resultados in vitro, no es probable que la co-administración de quetiapina con otros fármacos resulte una

inhibición clínicamente significativa del metabolismo de otro fármaco mediado por el citocromo P450. De estudios en animales, parece que la quetiapina puede inducir enzimas del citocromo P450. Sin embargo, no se observó aumento en la actividad del citocromo P450 tras la administración de quetiapina en un estudio específico de interacción en pacientes psicóticos.

Eliminación

Las vidas medias de eliminación de quetiapina y norquetiapina son de aproximadamente 7 y 12 horas, respectivamente. La fracción de dosis molar promedio de quetiapina libre y del metabolito plasmático humano activo norquetiapina se excreta en un 5% en la orina.

Poblaciones especiales

La cinética de la quetiapina no difiere entre hombres y mujeres.

Ancianos

El aclaramiento medio de la quetiapina en ancianos es de aproximadamente 30 a 50% inferior que el observado en adultos de 18 a 65 años de edad.

Insuficiencia renal

El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en aproximadamente un 25% en sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m²), pero los valores individuales de aclaramiento se encuentran dentro del rango para sujetos normales.

Insuficiencia hepática

El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se reduce en aproximadamente un 25% en personas con insuficiencia hepática conocida (cirrosis alcohólica estable). Ya que la quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado, se esperan niveles plasmáticos elevados en la población con insuficiencia hepática. Ajustes de dosis pueden ser necesarias en estos pacientes (*ver sección Posología y Modo de Administración*).

Población pediátrica

Se recolectaron muestras de datos farmacocinéticos en 9 niños de entre 10-12 años de edad y en 12 adolescentes, que estaban en tratamiento estable con 400 mg de quetiapina dos veces al día. Los niveles plasmáticos con la dosis normalizada del compuesto original en estado estacionario, quetiapina, en niños y adolescentes (10-17 años de edad) fueron en general similares a los de los adultos, aunque la C_{max} en los niños estuvo en el extremo superior del rango observado en los adultos. El AUC y la C_{max} para el metabolito activo, norquetiapina, fueron más altos, aproximadamente el 62% y 49% en niños (10-12 años), respectivamente y el 28% y 14% en adolescentes (13-17 años), respectivamente, comparado con los adultos.

Datos preclínicos de seguridad

No hubo evidencia de genotoxicidad en una serie de estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo. En animales de laboratorio a un nivel de exposición clínicamente relevante, se observaron las siguientes desviaciones, las cuales no se han confirmado aún en la investigación clínica a largo plazo:

Se ha observado deposición de pigmento en la glándula tiroides en ratas, hipertrofia de las células foliculares del tiroides, un descenso en los niveles T3 plasmáticos, disminución de la concentración de hemoglobina y un descenso en el recuento de glóbulos rojos y blancos se observó en monos *Cynomolgus*; y opacidad del cristalino y cataratas en perros. (Para cataratas/opacidades del cristalino *ver sección Propiedades Farmacodinámicas*).

En un estudio de toxicidad embriofetal en conejos, la incidencia de la flexión del carpo/tarso fetal aumentó. Este efecto se produjo en presencia de efectos maternos evidentes como la reducción del aumento de peso corporal. Estos efectos fueron evidentes en los niveles de exposición materna similares o ligeramente por encima de aquellos en los humanos a la dosis terapéutica máxima. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para los humanos.

En un estudio de fertilidad en ratas se observó una reducción marginal en la fertilidad de los machos y pseudogestación, prolongación de los períodos de diestro, aumento del intervalo precoital como así también reducción de la tasa de gestación. Estos efectos se relacionan con niveles elevados de prolactina y no directamente relevantes para los humanos debido a las diferencias en el control hormonal de la reproducción entre las especies.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Existen regímenes de dosificación diferentes para cada indicación. Por lo tanto, se debe asegurar que los pacientes reciban una clara información sobre la dosificación adecuada para su enfermedad.

Etiasel® se puede administrar con o sin alimentos.

Adultos

Para el tratamiento de la esquizofrenia

Para el tratamiento de la esquizofrenia, **Etiasel®** se debe administrar dos veces al día. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). A partir del cuarto día, la dosis se ajustará a la dosis efectiva habitual de 300 a 450 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de 150 a 750 mg/día.

La dosis se puede ajustar dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente dentro del rango de 200 a 800 mg/día. La dosis efectiva habitual está en el rango de 400 a 800 mg/día.

Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar

Etiasel® se debe administrar una vez al día al acostarse. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg. En los ensayos clínicos, no se observó un beneficio adicional en el grupo de 600 mg en comparación con el grupo de 300 mg (*ver sección Propiedades Farmacológicas*). Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 600 mg. Las dosis superiores a 300 mg deben ser iniciadas por médicos con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar. En algunos

pacientes, en caso de problemas de tolerancia, los ensayos clínicos han indicado que se puede considerar una reducción de la dosis hasta un mínimo de 200 mg.

Para la prevención de la recurrencia en el trastorno bipolar

Para la prevención de la recurrencia de los episodios maníacos, mixtos o depresivos en el trastorno bipolar, los pacientes que respondieron a quetiapina en el tratamiento agudo del trastorno bipolar deben continuar el tratamiento con la misma dosis. Se puede ajustar la dosis dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, dentro del rango de 300 a 800 mg/día administrados dos veces al día. Es importante que para el tratamiento de mantenimiento se utilice la dosis efectiva más baja.

Ancianos

Al igual que con otros antipsicóticos, **Etiasel**® se deberá usar con precaución en ancianos, especialmente durante el período inicial de dosificación. La velocidad de ajuste de la dosis puede necesitar ser más lenta y la dosis terapéutica diaria más baja que la usada en pacientes más jóvenes, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30%-50% en sujetos de edad avanzada comparado con pacientes más jóvenes.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el marco del trastorno bipolar.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de **Etiasel**® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para respaldar el uso en este grupo etario. La evidencia disponible de ensayos clínicos controlados con placebo se presenta en las *secciones Advertencias y precauciones especiales, Reacciones adversas, Propiedades Farmacológicas*.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado. Por lo tanto, **Etiasel**® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática conocida, especialmente durante el período inicial de dosificación. Los pacientes con insuficiencia hepática conocida deben comenzar con 25 mg/día. La dosis debe aumentarse diariamente con incrementos de 25–50 mg/día hasta la dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerancia de cada paciente.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de este producto.

La administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como inhibidores de las proteasas del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona está contraindicada (*ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Dado que **Etiasel**® presenta diversas indicaciones, se debe considerar el perfil de seguridad con respecto al diagnóstico de cada paciente y la dosis que se administra.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de **Etiasel**® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para respaldar el uso en este grupo etario. Los ensayos clínicos con quetiapina han demostrado que además del perfil conocido de seguridad identificado en adultos (*ver sección Reacciones Adversas*), ciertos eventos adversos se produjeron con mayor frecuencia en niños y adolescentes comparado con adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope) o podrían tener diferentes implicancias en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial). También se han observado cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes.

Además, no se estudiaron las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y maduración más allá de las 26 semanas. Se desconocen las implicancias a largo plazo en cuanto al desarrollo cognitivo y de comportamiento.

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes tratados con quetiapina, la quetiapina se asoció con una incidencia aumentada de síntomas extrapiramidales (EPS) comparado con placebo en pacientes tratados por esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar (*ver sección Reacciones Adversas*).

Suicidio/pensamientos de suicidio o empeoramiento clínico

La depresión en el trastorno bipolar se asocia a un riesgo aumentado de pensamientos suicidas, auto-lesiones y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Dado que la mejoría podría no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe controlar estrechamente a los pacientes hasta que se produzca dicha mejoría. Es general en la experiencia clínica que el riesgo de suicidio pueda aumentar en las fases iniciales de la recuperación.

Además, los médicos deben considerar el riesgo potencial de eventos relacionados con el suicidio después de la discontinuación abrupta del tratamiento con quetiapina, debido a los factores de riesgo conocidos para la enfermedad que se trata.

Otras enfermedades psiquiátricas para lo cual se indica **Etiasel**® también pueden asociarse con un riesgo aumentado de eventos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser co-mórbidas con episodios depresivos mayores. Por lo tanto, las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con episodios depresivos mayores deben ser consideradas al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Los pacientes con antecedentes de eventos relacionados con el suicidio, o aquellos que experimentan un grado significativo de ideas suicidas antes de comenzar el tratamiento se saben que están a un riesgo mayor de pensamientos suicidas o intentos suicidas, y deben ser controlados estrechamente durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes

adultos con trastornos psiquiátricos demostró un riesgo aumentado de comportamiento suicida con antidepresivos comparado con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

Una estrecha supervisión de los pacientes y en particular de aquellos de alto riesgo debe acompañar a la terapia farmacológica especialmente al inicio del tratamiento y tras cambios de dosis. Los pacientes (y cuidadores de pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de controlar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico de inmediato si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de eventos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina comparado con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente). Un estudio de quetiapina retrospectivo basado en población para el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor demostró un riesgo aumentado de auto-lesión y suicidio en pacientes entre 25 y 64 años de edad sin antecedentes de auto-lesión durante el uso de quetiapina con otros antidepresivos.

Riesgo metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar al iniciar el tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento. El empeoramiento de estos parámetros se debe controlar de una forma clínicamente apropiada (*ver también sección Reacciones Adversas*).

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo de pacientes adultos, se asoció la quetiapina con una incidencia de síntomas extrapiramidales (EPS) comparado con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar (ver sección Reacciones Adversas y Propiedades Farmacológicas).

El uso de quetiapina se asoció con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiante, y la necesidad de movimiento, a menudo acompañado por una incapacidad para permanecer sentado o estar quieto. Esto ocurre más probablemente en las primeras semanas de tratamiento. El aumento de la dosis puede ser perjudicial en los pacientes que desarrollan estos síntomas.

Disquinesia tardía

Si ocurren signos o síntomas de disquinesia tardía, se debe considerar la reducción o discontinuación de quetiapina. Los síntomas de disquinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer después de la discontinuación del tratamiento (ver sección Reacciones Adversas).

Somnolencia y mareo

El tratamiento con quetiapina se asoció con somnolencia y síntomas relacionados, como la sedación (ver sección Reacciones Adversas). En los ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar, el inicio fue por lo general dentro de los primeros 3 días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad leve a moderada. Los pacientes que experimentan somnolencia de intensidad grave pueden requerir un contacto más frecuente por un mínimo de dos semanas desde el inicio de la somnolencia o hasta que los síntomas mejoren y puede ser necesario discontinuar el tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con quetiapina se asoció con hipotensión ortostática y mareo relacionado (ver sección Reacciones Adversas) que, como la somnolencia, se inicia normalmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales de la medicación.

La quetiapina debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras enfermedades que predisponen a hipotensión. La reducción de dosis o el ajuste más gradual debe considerarse si se produce hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Se reportó síndrome de apnea del sueño en pacientes que usan quetiapina. En pacientes administrados con depresores concomitantes del sistema nervioso central y que tienen antecedentes de o se encuentran en riesgo de apnea del sueño, como aquellos que tienen sobrepeso/obesidad o son hombres, se debe usar quetiapina con precaución.

Convulsiones

No se observaron diferencias en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o placebo en ensayos clínicos controlados. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda precaución al tratar a pacientes con antecedentes de convulsiones (ver sección Reacciones Adversas).

Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno se asoció con el tratamiento antipsicótico, incluyendo quetiapina (ver sección Reacciones Adversas). Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de creatinfosfoquinasa. En tal caso, la administración de quetiapina debe discontinuarse e instaurarse un tratamiento médico adecuado.

Neutropenia grave y agranulocitosis

La neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/l$) ha sido reportada en ensayos clínicos con quetiapina. La mayoría de los casos de neutropenia grave se produjeron dentro de un par de meses de haber comenzado la terapia con quetiapina. No existe una relación aparente de dosis. Durante la experiencia post-comercialización, algunos casos fueron mortales. Los posibles factores de riesgo para la neutropenia incluyen un

recuento bajo pre-existente de glóbulos blancos (RGB) y antecedente de neutropenia inducida por fármacos. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/l$. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/l$) (*ver sección Propiedades Farmacodinámicas*).

Se debe considerar la neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) obvios de predisposición, y se debe controlar de manera clínicamente apropiada.

Se debe advertir a los pacientes de que reporten inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (p.ej., fiebre, debilidad, letargo, o dolor de garganta), en cualquier momento durante la terapia con **Etiasel®**. Estos pacientes deben tener un RGB y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

La norquetiapina, un metabolito de quetiapina tiene afinidad, de moderada a potente a varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a RAs que reflejan efectos anticolinérgicos cuando se usa quetiapina a dosis recomendadas, cuando se usa de forma concomitante con otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos y en casos de sobredosis. Quetiapina debe usarse con precaución en pacientes administrados con medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos). La quetiapina debe usarse con precaución en pacientes con un diagnóstico actual o con antecedentes de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular elevada o glaucoma de ángulo estrecho (*ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, Reacciones Adversas, Propiedades Farmacológicas y Sobredosis*).

Interacciones

Ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

El uso concomitante de quetiapina con un inductor potente de enzimas hepáticas, como carbamazepina o fenitoína, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de quetiapina, que podría afectar a la eficacia de la terapia con quetiapina. En los pacientes administrados con un inductor de enzimas hepáticas, la iniciación del tratamiento con quetiapina sólo debe ocurrir si el médico considera que los beneficios de la quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que cualquier cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (p.ej., valproato de sodio).

Peso

Se reportó aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser controlados y tratados como fuera clínicamente apropiado y de acuerdo con los lineamientos antipsicóticos usados (*ver sección Reacciones Adversas y Propiedades Farmacológicas*).

Hiperglicemia

Se ha reportado en raras ocasiones hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada con cetoacidosis o coma, incluyendo algunos casos mortales (ver sección 4.8). En algunos casos, se reportó un aumento de peso que puede ser un factor predisponente. Es aconsejable un control clínico apropiado, de acuerdo con los lineamientos de antipsicóticos usados. Los pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico incluyendo quetiapina, deben ser observados para detectar signos y síntomas de hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad) y los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para diabetes mellitus deben ser controlados regularmente para detectar empeoramiento del control de la glucosa. El peso debe controlarse regularmente.

Lípidos

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

Prolongación de QT

En los ensayos clínicos y su uso de acuerdo con el Resumen de Características del Producto, la quetiapina no se asoció con un aumento persistente en los intervalos QT absolutos. En post-comercialización, se reportó prolongación QT con quetiapina a dosis terapéuticas (ver sección *Reacciones Adversas*) y en sobredosis (ver sección *Sobredosis*). Al igual que con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina en pacientes con enfermedad cardiovascular o antecedentes familiares de prolongación de QT. Además, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina, ya sea con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, o concomitante con neurolépticos, especialmente en los ancianos, en pacientes con síndrome QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia (ver sección *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Cardiomiopatía o miocarditis

Se han reportado cardiomiopatía y miocarditis en ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización, aunque no se ha establecido una relación causal. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía o miocarditis.

Reacciones adversas cutáneas graves

Las reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), incluyen síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que pueden ser con amenaza de vida o mortales se reportaron en raras ocasiones con el tratamiento de quetiapina. Las SCARs presentan frecuentemente como una combinación de los siguientes síntomas: erupción cutánea extensiva o dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia. Si se producen signos o síntomas sugestivos de estas reacciones cutáneas graves, se debe retirar la quetiapina de inmediato y considerarse un tratamiento alternativo.

Retiro

Los síntomas agudos de retiro tales como insomnio, náuseas, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad han sido descritos después de la discontinuación abrupta

de quetiapina. Se recomienda el retiro gradual durante un período de por lo menos una o dos semanas (ver sección *Reacciones Adversas*).

Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia

La quetiapina no está aprobada para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

Se ha observado un riesgo aproximadamente tres veces mayor de eventos adversos cerebrovasculares en los ensayos clínicos randomizados controlados con placebo en la población de demencia con antipsicóticos atípicos. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. Un aumento del riesgo no puede excluirse para otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Quetiapina debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de fármacos antipsicóticos atípicos, se ha reportado de que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tienen un mayor riesgo de muerte comparado con placebo. En dos estudios de quetiapina de 10 semanas controlados con placebo en la misma población de pacientes (n=710; edad media: 83 años, rango: 56-99 años) la incidencia de la mortalidad en los pacientes tratados con quetiapina fue de 5,5% frente al 3,2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos ensayos murieron a causa de una variedad de causas que fueron consistentes con las expectativas para esta población.

Pacientes de edad avanzada con enfermedad de Parkinson (PD)/parkinsonismo

Un estudio de población retrospectivo de quetiapina en el tratamiento de pacientes con MDD, mostró un aumento del riesgo de muerte durante el uso de quetiapina en pacientes de edad >65 años. Esta asociación no se presentó cuando los pacientes con PD se excluyeron del análisis. Se debe tener precaución si se prescribe quetiapina a pacientes de edad avanzada con PD.

Disfagia

Se ha reportado disfagia con quetiapina (ver sección *Reacciones Adversas*). Se debe usar quetiapina con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Constipación y obstrucción intestinal

La constipación representa un factor de riesgo en cuanto a obstrucción intestinal. Se ha reportado constipación y obstrucción intestinal con quetiapina (ver sección *Reacciones Adversas*). Esto incluye reportes mortales en pacientes que tienen un alto riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que reciben múltiples tratamientos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o pueden no presentar síntomas de constipación. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo se deben tratar con un control estrecho y atención de urgencia.

Tromboembolismo venoso (VTE)

Se han reportado casos de tromboembolismo venoso (VTE) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de VTE, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de VTE antes y durante el tratamiento con quetiapina y se deben tomar las medidas preventivas correspondientes.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización. Entre los reportes post-comercialización, aunque no todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos de ellos tenían factores que se sabe están asociados con pancreatitis tales como aumento de triglicéridos (*ver sección Advertencias y Precauciones*), cálculos biliares y consumo de alcohol.

Información adicional

Los datos de quetiapina en combinación con divalproex o litio en episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, la terapia de combinación fue bien tolerada (*ver sección Reacciones Adversas y Propiedades Farmacológicas*). Los datos mostraron un efecto aditivo en la Semana 3.

Lactosa

Etiasel® comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Uso indebido y abuso

Se han reportado casos de uso indebido y abuso. Se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Considerando los efectos principales de quetiapina sobre el sistema nervioso central, la quetiapina debe usarse con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central y alcohol.

Se debe tener precaución al tratar pacientes administrados otros medicamentos que tiene efectos anticolinérgicos (muscarínicos) (*ver sección Advertencias y Precauciones*).

CYP3A4 del citocromo P450 (CYP) es la enzima principal responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción en voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor de la CYP3A4, provocó un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. En base en esto, el uso concomitante de quetiapina con inhibidores de CYP3A4 está contraindicado. Tampoco se recomienda consumir jugo de pomelo durante la terapia con quetiapina.

En un ensayo de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un inductor conocido de enzimas hepáticas), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este aumento en el aclaramiento redujo la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) a un promedio de 13% de la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque se observó un mayor efecto en algunos pacientes. Como consecuencia de esta interacción, pueden producirse concentraciones plasmáticas reducidas, lo que podría afectar la eficacia del tratamiento con quetiapina. La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor de enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en aproximadamente un 450%. En los pacientes tratados

con un inductor de enzimas hepáticas, la iniciación del tratamiento con quetiapina sólo debe producirse si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que cualquier cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (p.ej, valproato de sodio) (ver sección Advertencias y Precauciones).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos imipramina (un inhibidor conocido de la CYP2D6) o fluoxetina (un inhibidor conocido de CYP3A4 y CYP2D6).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 70%.

La farmacocinética de quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina. La farmacocinética de litio no se alteró cuando se administró conjuntamente con quetiapina.

En un estudio randomizado de 6 semanas, de litio y **Etiasel**® XL frente a placebo y **Etiasel**® XL en pacientes adultos con manía aguda, se ha observado una mayor incidencia de eventos extrapiramidales relacionados (en particular, temblor), somnolencia, y aumento de peso en el grupo adicional del litio comparado con placebo (ver sección Propiedades Farmacológicas).

La farmacocinética de valproato de sodio y de quetiapina no se alteraron de forma clínicamente relevante cuando se administraron en forma concomitante. Un estudio retrospectivo de niños y adolescentes administrados con valproato, quetiapina, o ambos, presentó una incidencia más elevada de leucopenia y neutropenia en el grupo de combinación frente al grupo de monoterapia.

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos cardiovasculares comúnmente usados.

Se debe tener precaución cuando se usa quetiapina en forma concomitante con medicamentos que se saben que causan un desequilibrio electrolítico o que aumentan el intervalo QTc.

Han habido reportes de resultados falsos positivos en los inmunoensayos enzimáticos para metadona y los antidepresivos tricíclicos en pacientes que recibieron quetiapina. Se recomienda la confirmación de los resultados cuestionables de evaluación de inmunoensayo mediante una técnica de cromatografía adecuada.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

Primer trimestre

La moderada cantidad de datos publicados sobre embarazos de riesgo (p. ej., entre 300-1000 resultados de embarazos), incluidas los reportes individuales y algunos estudios observacionales no sugieren un aumento del riesgo de malformaciones debido al tratamiento. Sin embargo, en base a todos los datos actuales, no se puede tomar una conclusión definitiva. Los estudios con animales han demostrado toxicidad reproductiva

(ver sección *Datos Preclínicos de Seguridad*). Por lo tanto, quetiapina sólo se debe usar durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales.

Tercer trimestre

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo quetiapina) durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras el parto. Ha habido reportes de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, o trastorno alimenticio. En consecuencia, los recién nacidos se deben monitorizar estrechamente.

Lactancia

En base a los datos muy limitados de los reportes publicados sobre la excreción de quetiapina en la leche humana, la excreción de quetiapina parece ser inconsistente a dosis terapéuticas. Debido a la falta de datos sólidos, se debe tomar una decisión para si discontinuar la lactancia o discontinuar el tratamiento con **Etiasel®**, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No se evaluaron los efectos de quetiapina en la fertilidad humana. Se han observado efectos relacionados con prolactina elevada en ratas, aunque estos no son directamente relevantes para los humanos (ver sección *Datos Preclínicos de Seguridad*).

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:

Dado los efectos principales sobre el sistema nervioso central, quetiapina puede interferir con actividades que requieran alerta mental. Por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan o utilicen máquinas hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

Incompatibilidades:

No aplicable.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentemente reportadas con quetiapina ($\geq 10\%$) son somnolencia, mareo, dolor de cabeza, sequedad de boca, síntomas de retiro (discontinuación), elevación de los niveles de triglicéridos séricos, elevación del colesterol total (predominantemente de colesterol LDL), disminución del colesterol HDL, aumento de peso, disminución de la hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

Las incidencias de ADRs asociadas con el tratamiento con quetiapina, se tabulan a continuación (Tabla 1) de acuerdo con el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS III, Grupo de Trabajo, 1995).

Tabla 1 ADRs asociadas al tratamiento con quetiapina

Las frecuencias de los eventos adversos se clasifican de la forma siguiente: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras

($\geq 1/10000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

SOC	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida	SOC
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Disminución de la hemoglobina ²²	Leucopenia ^{1,28} , disminución del recuento de neutrófilos, aumento de eosinófilos ²⁷	Neutropenia ¹ Trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas ¹³	Agranulocitosis ²⁶			
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas en la piel)		Reacción anafiláctica ⁵		
<i>Trastornos endocrinos</i>		Hiperprolactinemia ¹⁵ , disminución de T ₄ total ²⁴ , disminución de T ₄ libre ²⁴ , disminución de T ₃ total ²⁴ , aumento de TSH ²⁴	Disminución de T ₃ libre ²⁴ , hipotiroidismo ²¹		Secreción inapropiada de la hormona antidiurética		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Elevación de los niveles de triglicéridos séricos ^{10,30} Elevación del colesterol total (predominantemente colesterol LDL) ^{11,30} Disminución de colesterol HDL ^{17,30} , aumento de peso ^{8,30}	Aumento del apetito, aumento de glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos ^{6,30}	Hiponatremia ¹⁹ , diabetes Mellitus ^{1,5} Exacerbación de la diabetes pre-existente	Síndrome metabólico ²⁹			
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Sueños anormales y pesadillas, ideación suicida y comportamiento suicida ²⁰		Sonambulismo y reacciones relacionadas tales como hablar dormido y desorden alimenticio relacionado con el sueño			
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Mareo ^{4,16} , somnolencia ^{2,16} , cefalea, síntomas extrapiramidales ^{1,21}	Disartria	Convulsiones ¹ , síndrome de piernas inquietas, discinesia tardía ^{1,5} , síncope ^{4,16}				
<i>Trastornos cardíacos</i>		Taquicardia ⁴ , palpitaciones ²³	Prolongación del QT ^{1,12,18} Bradicardia ³²				
<i>Trastornos oculares</i>		Visión borrosa					
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipotensión ortostática ^{4,16}		Tromboembolismo venoso ¹		Ictus ³³	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Disnea ²³	Rinitis				
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Sequedad de boca	Estreñimiento, dispepsia, vómitos ²⁵	Disfagia ⁷	Pancreatitis ¹ , Obstrucción intestinal/íleo			

SOC	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida	SOC
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Elevación de la alanina-aminotransferasa sérica (ALT) ³ , elevación de los niveles de gamma-GT ³	Elevación de la aspartato-aminotransferasa sérica (AST) ³	Ictericia ⁵ , hepatitis			
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>					Angioedema ⁵ , síndrome de Stevens-Johnson ⁵	Necrosis Epidérmica Tóxica, Eritema Multiforme, Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>					Rabdomiolisis		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Retención urinaria				
<i>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</i>						Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos ³¹	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Disfunción sexual	Priapismo, galactorrea, hinchazón de las mamas, trastorno menstrual			
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Síntomas de retirada (interrupción) ^{1,9}	Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, pirexia		Síndrome neuroléptico maligno ¹ , hipotermia			
<i>Exploraciones complementarias</i>				Elevación de creatina-fosfoquinasa en sangre ¹⁴			

¹ Ver sección *Advertencias y Precauciones*.

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

³ En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde valores normales a >3 x ULN en cualquier momento) en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con quetiapina.

⁴ Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa1 adrenérgica, quetiapina puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de dosis (*Advertencias y Precauciones*).

⁵ El cálculo de la frecuencia de estas ADRs se ha realizado solamente a partir de los datos de post-comercialización.

- ⁶ Glucosa en sangre en ayunas ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) o glucosa en sangre sin estar en ayunas ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) en al menos una ocasión.
- ⁷ Se observó un aumento de la tasa de disfgia con quetiapina en relación a placebo solamente en los ensayos clínicos en depresión bipolar.
- ⁸ Basado en un aumento $>7\%$ del peso corporal desde el valor inicial. Se produce predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.
- ⁹ Se observaron los siguientes síntomas de retiro más frecuentemente en ensayos clínicos en fase aguda controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron síntomas de discontinuación: insomnio, náuseas, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareo, e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente después de una semana a partir de la discontinuación.
- ¹⁰ Triglicéridos ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacientes <18 años de edad) en al menos una ocasión.
- ¹¹ Colesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacientes <18 años de edad) en al menos una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol LDL de ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). El cambio medio en los pacientes que tuvieron este aumento fue de $41,7$ mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- ¹² Ver el texto a continuación.
- ¹³ Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/l$ en al menos una ocasión.
- ¹⁴ Basado en los acontecimientos adversos de los ensayos clínicos las notificaciones de aumento de creatina-fosfoquinasa en sangre no se asociaron con el síndrome neuroléptico maligno.
- ¹⁵ Niveles de prolactina (pacientes >18 años de edad): >20 $\mu\text{g/l}$ ($>869,56$ pmol/l) en varones; >30 $\mu\text{g/l}$ ($>1304,34$ pmol/l) en mujeres en cualquier momento.
- ¹⁶ Podría dar lugar a caídas.
- ¹⁷ Colesterol HDL: <40 mg/dl ($1,025$ mmol/l) en varones; <50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) en mujeres en cualquier momento.
- ¹⁸ Incidencia de pacientes que presentan un cambio del QTc de <450 mseg a ≥ 450 mseg con un aumento de ≥ 30 mseg. En los ensayos clínicos con quetiapina, controlados con placebo, el cambio medio y la incidencia de pacientes que presentan un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.
- ¹⁹ Cambio de >132 mmol/l a ≤ 132 mmol/l en al menos una ocasión.
- ²⁰ Se han reportado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con quetiapina o poco después de la discontinuación del tratamiento (ver sección Advertencias y Precauciones y *Propiedades Farmacológicas*).
- ²¹ Ver sección *Propiedades Farmacológicas*.
- ²² Se produjo una disminución de hemoglobina a ≤ 13 g/dl ($8,07$ mmol/l) en varones, a ≤ 12 g/dl ($7,45$ mmol/l) en mujeres, al menos en una ocasión, en el 11% de los pacientes con quetiapina en todos los ensayos incluidos los períodos de extensión abiertos. Para estos pacientes, la disminución máxima media de hemoglobina en cualquier momento fue de $-1,50$ g/dl.
- ²³ Estos reportes se produjeron a menudo en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.
- ²⁴ Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) y el cambio en TSH es >5 mUI/l en cualquier momento.
- ²⁵ Basado en el aumento de la tasa de vómitos en los pacientes ancianos (≥ 65 años de edad).
- ²⁶ Basado en el cambio en los neutrófilos desde $\geq 1,5 \times 10^9/l$ en el momento basal hasta $<0,5 \times 10^9/l$ en cualquier momento durante el tratamiento y basado en los pacientes con neutropenia grave ($<0,5 \times 10^9/l$) e infección en todos los ensayos clínicos con quetiapina (ver sección *Advertencias y Precauciones*).
- ²⁷ Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los eosinófilos se definen como $>1 \times 10^9$ células/l en cualquier momento.
- ²⁸ Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento post-basal en todos los ensayos. Los cambios en los glóbulos blancos se definen como $\leq 3 \times 10^9$ células/l en cualquier momento.
- ²⁹ Basado en informes de acontecimientos adversos del síndrome metabólico de todos los ensayos clínicos con quetiapina.
- ³⁰ En algunos pacientes, se observó en estudios clínicos un empeoramiento de más de uno de los factores metabólicos de peso, glucosa en sangre y lípidos (ver sección *Advertencias y Precauciones*).
- ³¹ Ver sección *Fertilidad, Embarazo y Lactancia*.

³² Podría ocurrir al inicio del tratamiento o próximo a este y estar asociada a hipotensión y/o síncope. La frecuencia está basada en informes de reacciones adversas de bradicardias y eventos relacionados observados en todos los ensayos con quetiapina.

³³ Basado en un estudio epidemiológico retrospectivo no randomizado.

Con el uso de neurolépticos se han reportado casos de prolongación del QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada, paro cardíaco y torsades de pointes, y se consideran efectos de clase.

Se han reportado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), relacionada con el tratamiento con quetiapina.

Población pediátrica

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

Tabla 2 ADRs asociadas al tratamiento con quetiapina en niños y adolescentes que ocurren en una frecuencia más alta que en adultos, o no identificadas en la población adulta

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la siguiente forma: Muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1000, <1/100), raras (>1/10000, <1/1000) y muy raras (<1/10000)

SOC	Muy Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos endocrinos</i>	Elevaciones de prolactina ¹	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Aumento del apetito	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Síntomas extrapiramidales ^{3,4}	Síncope
<i>Trastornos vasculares</i>	Aumentos de la tensión arterial ²	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Rinitis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Vómitos	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Irritabilidad ³

¹ Niveles de prolactina (pacientes <18 años de edad): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) en varones; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) en mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes tuvo un aumento hasta un nivel de prolactina >100 µg/l.

² Basado en los cambios por encima de los umbrales clínicamente significativos (adaptado a partir de los criterios de los "National Institutes of Health") o aumentos >20 mm Hg para la presión arterial sistólica o >10 mm Hg para la diastólica en cualquier momento en dos ensayos, controlados con placebo, en fase aguda (3-6 semanas) en niños y adolescentes.

³ Nota: La frecuencia es consistente con la observada en adultos, pero puede estar asociada a implicaciones clínicas diferentes en niños y adolescentes en comparación con adultos.

⁴ Ver sección *Propiedades Farmacológicas*.

Reporte de sospecha de reacciones adversas:

El reporte de la sospecha de reacciones adversas luego de la autorización de un producto medicinal es importante. Esto permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del producto médico. Se les solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier reacción adversa sospechosa.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la [Página Web](#) de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

SOBREDOSIS:

En general, los signos y síntomas reportados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del principio activo, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia, hipotensión y efectos anti-colinérgicos.

Una sobredosis puede dar lugar a una prolongación del QT, convulsiones, estado epiléptico, rabdomiolisis, depresión respiratoria, retención urinaria, confusión, delirio y/o agitación, coma y muerte. Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave preexistente podrían presentar un mayor riesgo de efectos de sobredosis. (*ver sección Advertencias y Precauciones: Hipotensión ortostática*).

Tratamiento de la sobredosis

No existe un antídoto específico para quetiapina. En casos de signos graves, se debe considerar la posible implicación de varios fármacos, recomendándose procedimientos de cuidados intensivos incluyendo el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea abierta que asegure la oxigenación y ventilación adecuadas y el control y apoyo del sistema cardiovascular.

En base a los reportes publicados, los pacientes con delirio y agitación y un claro síndrome anticolinérgico pueden ser tratados con fisostigmina, 1-2 mg (bajo control de ECG continuo). Esto no está recomendado como tratamiento estándar, debido al potencial efecto negativo de la fisostigmina sobre la conductividad cardíaca. Se puede usar la fisostigmina si no hay aberraciones en el ECG. No use fisostigmina en caso de arritmias, cualquier grado de bloqueo cardíaco o ampliación del QRS.

Si bien no se ha investigado la prevención de la absorción en la sobredosis, el lavado gástrico puede estar indicado en intoxicaciones graves y si fuera posible realizarlo en una hora tras la ingestión. Se debe considerar la administración de carbón activado.

En casos de sobredosis de quetiapina, se debe tratar la hipotensión resistente con las medidas apropiadas, tales como fluidos intravenosos y/o agentes simpatomiméticos. Se debe evitar la epinefrina y dopamina, ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el marco de un bloqueo alfa inducido por quetiapina.

Se debe mantener una estrecha supervisión y control médico hasta la recuperación del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

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

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

PRESENTACIONES:

Etiasel® 25: Envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

Etiasel® 100: Envases conteniendo 10, 20, 30, 50, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Etiasel® 200: Envases conteniendo 10, 20, 30, 50, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Etiasel® 300: Envases conteniendo 10, 20, 30, 50, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Conservar por debajo de 30°C.

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

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

Elaborado en: Astrazeneca Pharmaceuticals LP, 587 Old Blatimore Pike, Newark, Delaware, 19702, Estados Unidos de Norteamérica

Acondicionamiento en: Astrazeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire SK10 2 NA, Reino Unido

Importado y distribuido en **Argentina** por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires - Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.730. Director Técnico: Julián Fiori - Farmacéutico.

Etiasel® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-89271783 PROSP COMP REC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.09.27 20:42:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.27 20:42:54 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO
(Prospecto para prescribir)**

**Etiasel XR® 50, Etiasel XR® 150, Etiasel XR® 200, Etiasel XR® 300, Etiasel XR®
400
Quetiapina 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de **Etiasel XR® 50 mg** contiene: 50 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina). Excipientes: Núcleo: Celulosa microcristalina, Citrato de sodio, Lactosa monohidrato, Esterato de magnesio, Hypromellose 2208. Recubrimiento: Hipromelosa 2910, Macrogol 400, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro amarillo (E172), Óxido de hierro rojo (E172).

Cada comprimido recubierto de **Etiasel XR® 150 mg** contiene: 150 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina). Excipientes: Núcleo: Celulosa microcristalina, Citrato de sodio, Lactosa monohidrato, Esterato de magnesio, Hypromellose 2208. Recubrimiento: Hipromelosa 2910, Macrogol 400, Dióxido de titanio (E171).

Cada comprimido recubierto de **Etiasel XR® 200 mg** contiene: 200 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina). Excipientes: Núcleo: Celulosa microcristalina, Citrato de sodio, Lactosa monohidrato, Esterato de magnesio, Hypromellose 2208. Recubrimiento: Hipromelosa 2910, Macrogol 400, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro amarillo (E172).

Cada comprimido recubierto de **Etiasel XR® 300 mg** contiene: 300 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina). Excipientes: Núcleo: Celulosa microcristalina, Citrato de sodio, Lactosa monohidrato, Esterato de magnesio, Hypromellose 2208. Recubrimiento: Hipromelosa 2910, Macrogol 400, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro amarillo (E172).

Cada comprimido recubierto de **Etiasel XR® 400 mg** contiene: 400 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina). Excipientes: Núcleo: Celulosa microcristalina, Citrato de sodio, Lactosa monohidrato, Esterato de magnesio, Hypromellose 2208. Recubrimiento: Hipromelosa 2910, Macrogol 400, Dióxido de titanio (E171).

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos: Diacepinas, oxacepinas y tiacepinas.

Código ATC: N05A H04

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Etiasel XR® está indicado para:

- tratamiento de la esquizofrenia
- tratamiento del trastorno bipolar
 - Para el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves en el trastorno bipolar
 - Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar

- Para la prevención de la recurrencia de episodios maníacos o depresivos en pacientes con trastorno bipolar que previamente respondieron al tratamiento con quetiapina
- el tratamiento adicional de los episodios depresivos mayores en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (MDD) que han tenido una respuesta óptima al tratamiento con antidepresivos en monoterapia (*ver sección Propiedades Farmacodinámicas*). Antes de iniciar el tratamiento, los médicos deben considerar el perfil de seguridad de **Etiasel XR®** (*ver Sección Advertencias y Precauciones*).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito plasmático humano activo, norquetiapina, interactúan con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Quetiapina y norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT₂) y por los D₁ y D₂ de dopamina. Se cree que esta combinación de antagonismo de receptores con una mayor selectividad relativa para los receptores 5HT₂ en relación con los D₂ que se considera que contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y a la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales (EPS) de **Etiasel XR®** comparado con los antipsicóticos típicos. Quetiapina y norquetiapina no tienen una afinidad apreciable a los receptores de benzodiazepinas, pero sí una alta afinidad a receptores histaminérgicos y alfa₁ adrenérgicos y afinidad moderada a receptores alfa₂ adrenérgicos. Quetiapina presenta una afinidad baja o nula a receptores muscarínicos, mientras que la norquetiapina presenta una afinidad moderada a alta a ciertos receptores muscarínicos, que puede explicar los efectos anticolinérgicos (efectos muscarínicos). La inhibición del NET y la acción agonista parcial de norquetiapina en los receptores 5HT_{1A} puede contribuir a la eficacia terapéutica de **Etiasel XR®** como un antidepresivo.

Efectos farmacodinámicos

Quetiapina es activa en los tests de actividad antipsicótica, tales como evitación condicionada. También bloquea la acción de los agonistas de dopamina, determinada ya sea mediante el comportamiento o electrofisiológicamente, y eleva las concentraciones del metabolito de dopamina, un índice neuroquímico de bloqueo del receptor D₂.

En las pruebas pre-clínicas predictivas de SEP, quetiapina es diferente de los antipsicóticos típicos y posee un perfil atípico. Quetiapina no produce supersensibilidad al receptor D₂ de dopamina tras la administración crónica. Quetiapina solamente origina una catalepsia ligera a dosis efectivas de bloqueo del receptor D₂ de dopamina e, igualmente, después de la administración crónica, demuestra selectividad por el sistema límbico produciendo un bloqueo de despolarización de las neuronas mesolímbicas, pero no de las nigroestriadas que contienen dopamina. Quetiapina muestra una carga distónica mínima en los monos *Cebus* sensibilizados a haloperidol o no tratados con el medicamento tras la administración aguda y crónica (*ver sección Reacciones Adversas*).

Eficacia clínica

Esquizofrenia

La eficacia de **Etiasel XR®** en el tratamiento de la esquizofrenia se demostró en un ensayo controlado con placebo de 6 semanas de duración en pacientes que cumplían los criterios DSM-IV para esquizofrenia, y en un estudio controlado con comparador activo de cambio de tratamiento de **Etiasel IR** a **Etiasel XR®** en pacientes ambulatorios con esquizofrenia clínicamente estables.

En el ensayo controlado con placebo, la variable de evaluación primaria fue el cambio en la puntuación total de la PANSS desde la línea basal hasta la valoración final. Se asociaron 400 mg/día, 600 mg/día y 800 mg/día de **Etiasel XR®** con mejorías estadísticamente significativas en los síntomas psicóticos, comparado con placebo. La dimensión del efecto de las dosis de 600 mg y de 800 mg fue mayor que la de la dosis de 400 mg.

En el estudio controlado con comparador activo de cambio de formulación, de 6 semanas de duración, la variable de evaluación primaria fue el porcentaje de pacientes que mostraron falta de eficacia, es decir, que discontinuaron el tratamiento del estudio debido a falta de eficacia o aquellos cuya puntuación total de la PANSS aumentó un 20% o más desde la aleatorización hasta cualquier visita. En pacientes estabilizados con 400 mg a 800 mg de **Etiasel** liberación inmediata, se mantuvo la eficacia cuando se cambiaron a una dosis diaria equivalente de **Etiasel XR®** administrada una vez al día.

En un estudio de larga duración en pacientes esquizofrénicos estables que se habían mantenido en tratamiento con **Etiasel XR®** durante 16 semanas, **Etiasel XR®** fue más eficaz que placebo en la prevención de recaídas. Los riesgos estimados de recaídas tras tratamientos de 6 meses fueron del 14,3% para el grupo de tratamiento con **Etiasel XR®** comparado con con el 68,2% para placebo. La dosis promedio fue de 669 mg. No hubo hallazgos de seguridad adicionales asociados al tratamiento de hasta 9 meses con **Etiasel XR®** (mediana 7 meses). En particular, con el tratamiento a largo plazo con **Etiasel XR®**, no aumentaron las notificaciones de acontecimientos adversos relacionados con EPS y con aumento de peso.

Trastorno bipolar

En el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves, **Etiasel XR®** demostró una eficacia superior a placebo en la reducción de los síntomas maníacos a las 3 y 12 semanas en dos ensayos en monoterapia. Además, se demostró la eficacia de **Etiasel XR®** de forma significativa frente a placebo en un estudio adicional de 3 semanas. **Etiasel XR®** fue dosificado en el rango de 400 a 800 mg/día y la dosis media fue aproximadamente de 600 mg/día. Los datos de **Etiasel XR®** en combinación con divalproex o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves a las 3 y 6 semanas son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo a la semana 3. Un segundo estudio no demostró un efecto aditivo a la semana 6.

En un ensayo clínico, en pacientes con episodios depresivos en el trastorno bipolar I o bipolar II, 300 mg/día de **Etiasel XR®** mostraron una eficacia superior a placebo en la reducción de la puntuación total de la MADRS.

En 4 ensayos clínicos adicionales con quetiapina, con una duración de 8 semanas en pacientes con episodios depresivos moderados a graves en el trastorno bipolar I o bipolar II, **Etiasel IR** 300 mg y 600 mg fue significativamente superior al tratamiento de

pacientes con placebo en cuanto a las medidas pertinentes de los resultados: mejoría media en la MADRS y en la respuesta definida como al menos una mejoría del 50% en la puntuación total de la MADRS desde los valores iniciales. No hubo diferencia en la magnitud del efecto entre los pacientes que recibieron 300 mg de **Etiasel**® IR y los que recibieron la dosis de 600 mg.

En la fase de continuación en dos de estos estudios, se demostró que el tratamiento a largo plazo de los pacientes que respondieron al tratamiento con **Etiasel**® IR 300 ó 600 mg, fue eficaz comparado con al tratamiento con placebo con respecto a los síntomas depresivos, pero no con respecto a los síntomas maníacos.

En dos estudios de prevención de recurrencia que evaluaron quetiapina en combinación con estabilizadores del estado de ánimo, en pacientes con episodios maníacos, depresivos o de estados de ánimo mixtos, la combinación con quetiapina fue superior a la monoterapia con estabilizadores del estado de ánimo en el aumento del tiempo hasta la recurrencia de cualquier acontecimiento del estado de ánimo (maníaco, mixto o depresivo). Quetiapina se administró dos veces al día, en total, 400 mg a 800 mg al día como tratamiento en combinación con litio o valproato.

En un estudio randomizado de 6 semanas de duración de litio y **Etiasel XR**® frente placebo y **Etiasel XR**® en pacientes adultos con manía aguda, la diferencia en mejoría media de YMRS entre grupo de litio adicional y el grupo de placebo adicional fue de 2.8 puntos y la diferencia en % de respondedores (definido como 50% de mejoría desde el estado basal sobre YMRS) fue de 11% (79% en grupo de litio adicional frente a 68% en el grupo de placebo adicional).

En un estudio a largo plazo (hasta 2 años de tratamiento) que evaluó la prevención de la recurrencia en pacientes con episodios del estado de ánimo maníacos, depresivos o mixtos, quetiapina fue superior a placebo en el aumento del tiempo hasta la recurrencia de cualquier acontecimiento del estado de ánimo (maníaco, mixto o depresivo), en pacientes con trastorno bipolar I. El número de pacientes con un acontecimiento del estado de ánimo fue de 91 (22,5%) en el grupo de quetiapina, 208 (51,5%) en el grupo de placebo y 95 (26,1%) en el grupo de tratamiento con litio, respectivamente. En los pacientes que respondieron a quetiapina, cuando se compara el tratamiento continuado con quetiapina con el cambio de tratamiento a litio, los resultados indicaron que un cambio al tratamiento con litio no parece estar asociado con un aumento del tiempo hasta la recurrencia de un acontecimiento del estado de ánimo.

Episodios Depresivos Mayores en el MDD

Dos estudios a corto plazo (6 semanas) incluyeron pacientes que habían mostrado una respuesta inadecuada a al menos un antidepresivo. **Etiasel XR**®, 150 mg y 300 mg/día, administrado como tratamiento adicional al tratamiento antidepresivo en curso (amitriptilina, bupropion, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina o venlafaxina) demostró superioridad sobre el tratamiento antidepresivo solo en la reducción de los síntomas depresivos medida en la mejoría en la puntuación total de la MADRS (cambio medio de mínimos cuadrados frente a placebo de 2-3,3 puntos).

No se ha evaluado la eficacia y seguridad a largo plazo como tratamiento adicional en pacientes con MDD; sin embargo, se ha evaluado la eficacia y seguridad en monoterapia a largo plazo en pacientes adultos (ver a continuación).

Los siguientes estudios se llevaron a cabo con **Etiaselel XR®** como tratamiento en monoterapia; no obstante, **Etiaselel XR®** está indicado solamente para su uso como tratamiento adicional:

En tres de los cuatro estudios en monoterapia a corto plazo (hasta 8 semanas) en pacientes con trastorno depresivo mayor, **Etiaselel XR®** 50 mg, 150 mg y 300 mg/día demostró una eficacia superior a placebo en la reducción de los síntomas depresivos medida mediante la mejoría en la puntuación total de la Escala de Puntuación de Depresión Montgomery-Åsberg (MADRS) (cambio medio de mínimos cuadrados frente a placebo de 2-4 puntos).

En un estudio de prevención de recaídas en monoterapia, los pacientes con episodios depresivos estabilizados en tratamiento abierto con **Etiaselel XR®** durante al menos 12 semanas fueron aleatorizados a **Etiaselel XR®**, una vez al día, o a placebo hasta 52 semanas. La dosis media de **Etiaselel XR®** durante la fase aleatorizada fue de 177 mg/día. La incidencia de recaídas fue del 14,2% para los pacientes tratados con **Etiaselel XR®** y del 34,4% para los pacientes tratados con placebo.

En un estudio a corto plazo (9 semanas), en pacientes de edad avanzada sin demencia (66 a 89 años de edad) con trastorno depresivo mayor, **Etiaselel XR®** dosificado de forma flexible en un rango de 50 mg a 300 mg/día demostró una eficacia superior a placebo en la reducción de los síntomas depresivos medida mediante la mejoría en la puntuación total de la MADRS (cambio medio de mínimos cuadrados frente a placebo de -7,54). En este estudio, los pacientes aleatorizados a **Etiaselel XR®** recibieron 50 mg/día en los Días 1-3, la dosis podía ser aumentada hasta 100 mg/día en el Día 4, 150 mg/día en el Día 8 y hasta 300 mg/día dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad. La dosis media de **Etiaselel XR®** fue de 160 mg/día. Aparte de la incidencia de síntomas extrapiramidales (ver sección 4.8 y "Seguridad clínica" a continuación) la tolerabilidad de **Etiaselel XR®**, una vez al día, en los pacientes de edad avanzada fue comparable a la observada en adultos (18-65 años de edad). La proporción de pacientes aleatorizados con edad superior a 75 años fue del 19%.

Seguridad clínica

En ensayos clínicos, a corto plazo, controlados con placebo en esquizofrenia y manía bipolar la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue similar a la de placebo (esquizofrenia: 7,8% para quetiapina y 8,0% para placebo; manía bipolar: 11,2% para quetiapina y 11,4% para placebo). Se observaron tasas más altas de síntomas extrapiramidales en pacientes tratados con quetiapina comparado con los tratados con placebo en los ensayos clínicos controlados con placebo, a corto plazo, en el MDD y depresión bipolar. En los ensayos controlados con placebo, a corto plazo, en depresión bipolar, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 8,9% para quetiapina comparado con el 3,8% para placebo. En los ensayos clínicos, a corto plazo, controlados con placebo en monoterapia, en el trastorno depresivo mayor, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 5,4% para **Etiaselel XR®** y del 3,2% para placebo. En un ensayo a corto plazo, controlado con placebo en monoterapia, en pacientes de edad avanzada con trastorno depresivo mayor, la incidencia global de síntomas extrapiramidales fue del 9,0% para **Etiaselel XR®** y del 2,3% para placebo. Tanto en depresión bipolar como en el MDD, la incidencia de los acontecimientos adversos individuales (p.ej., acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, discinesia, distonía,

inquietud, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad psicomotora y rigidez muscular) no superó el 4% en ningún grupo de tratamiento.

En los estudios a corto plazo, controlados con placebo, con dosis fijas (50 mg/día a 800 mg/día) (oscilando desde 3 a 8 semanas), el aumento medio de peso en los pacientes tratados con quetiapina osciló desde 0,8 kg para la dosis diaria de 50 mg hasta 1,4 kg para la dosis diaria de 600 mg (con un aumento inferior para la dosis diaria de 800 mg), comparado con 0,2 kg en los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes tratados con quetiapina que aumentaron $\geq 7\%$ del peso corporal osciló desde el 5,3% para la dosis diaria de 50 mg hasta el 15,5% para la dosis diaria de 400 mg (con un aumento inferior para las dosis diarias de 600 y 800 mg), comparado con el 3,7% en los pacientes tratados con placebo.

Un estudio randomizado de 6 semanas de duración de litio y **Etiasel XR®** frente placebo y **Etiasel XR®** en pacientes adultos con manía aguda indicó que la combinación de **Etiasel XR®** con litio da lugar a más eventos adversos (63% frente a 48% en **Etiasel XR®** en combinación con placebo). Los resultados de seguridad demostraron una incidencia mayor de síntomas extrapiramidales reportados en 16,8% de los pacientes en el grupo de litio adicional y 6,6% en el grupo de placebo adicional, la mayoría de los cuales consistía en temblor, reportado en el 15,6% de los pacientes en el grupo de litio adicional y 4,9% en el grupo de placebo adicional. La incidencia de somnolencia fue mayor en el grupo **Etiasel XR®** y litio adicional (12,7%) comparado con **Etiasel XR®**, con el grupo de placebo adicional (5,5%). Además, un mayor porcentaje de pacientes tratados en el grupo de litio adicional (8,0%) presentó aumento de peso ($\geq 7\%$) al final del tratamiento comparado con pacientes en el grupo de placebo adicional (4,7%).

Los ensayos a largo plazo de prevención de recaídas tuvieron un período abierto (oscilando desde 4 hasta 36 semanas) durante el cual los pacientes fueron tratados con quetiapina, seguido por un período de retirada randomizado durante el cual los pacientes fueron randomizados a quetiapina o placebo. En los pacientes que fueron randomizados a quetiapina, el aumento medio de peso durante el período abierto fue de 2,56 kg, y para la Semana 48 del período randomizado, el aumento medio de peso fue de 3,22 kg, comparado con los valores basales en el período abierto. En los pacientes que fueron randomizados a placebo, el aumento medio de peso durante el período abierto fue de 2,39 kg, y para la semana 48 del período randomizado, el aumento medio de peso fue de 0,89 kg, comparado con los valores basales en el período abierto.

En estudios controlados con placebo en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia, la incidencia de eventos adversos cerebrovasculares por 100 pacientes-año no fue mayor en pacientes tratados con quetiapina que en pacientes tratados con placebo.

En todos los ensayos, a corto plazo, controlados con placebo en monoterapia, en pacientes con un recuento basal de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, la incidencia de tener al menos un cambio en el recuento de neutrófilos a $< 1,5 \times 10^9/l$, fue de un 1,9% en pacientes tratados con quetiapina comparado con un 1,5% en pacientes tratados con placebo. La incidencia de cambios a $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ fue la misma (0,2%) en pacientes tratados con quetiapina que en pacientes tratados con placebo. En todos los ensayos clínicos (controlados con placebo, abiertos, con comparador activo) en pacientes con un recuento basal de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, la incidencia de tener al menos un cambio en el recuento de neutrófilos a $< 1,5 \times 10^9/l$ fue de un 2,9% y a $< 0,5 \times 10^9/l$ fue de un 0,21% en pacientes tratados con quetiapina.

El tratamiento con quetiapina se asoció a descensos, relacionados con la dosis, de los niveles de hormonas tiroideas. La incidencia de cambios en TSH fue del 3,2% para quetiapina frente al 2,7% para placebo. La incidencia de cambios recíprocos, potencialmente significativos desde el punto de vista clínico, de ambas T3 o T4 y TSH fue rara en estos ensayos, y los cambios observados en los niveles de hormonas tiroideas no se asociaron a hipotiroidismo clínicamente sintomático. La reducción en T4 total y libre fue máxima en el plazo de las primeras seis semanas del tratamiento con quetiapina, sin que se produjera una reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En aproximadamente 2/3 de todos los casos, el cese del tratamiento con quetiapina se asoció a una reversión de los efectos sobre T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento.

Cataratas/opacidades del cristalino

En un ensayo clínico para evaluar el potencial de inducción de cataratas de **Etiasel XR®** (200-800 mg/día) frente a risperidona (2-8 mg) en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, el porcentaje de pacientes con aumento en el grado de opacidad del cristalino no fue superior en **Etiasel** (4%) comparado con risperidona (10%), para pacientes con al menos 21 meses de exposición.

Población pediátrica

Eficacia clínica

Se estudió la eficacia y seguridad de **Etiasel** en un estudio controlado con placebo de 3 semanas de duración para el tratamiento de la manía (n = 284 pacientes de los EE.UU., de entre 10-17 años de edad). Alrededor del 45% de la población de pacientes tenía un diagnóstico adicional de ADHD. Además, se llevó a cabo un estudio controlado con placebo de 6 semanas de duración para el tratamiento de la esquizofrenia (n = 222 pacientes, con edades entre 13-17 años). En ambos estudios, se excluyeron los pacientes con falta conocida de respuesta a **Etiasel**. El tratamiento con **Etiasel** se inició con 50 mg/día y en el día 2, se aumentó a 100 mg/día; posteriormente la dosis fue ajustada a una dosis objetivo (manía 400-600 mg/día; esquizofrenia 400-800 mg/día) con incrementos de 100 mg/día administrados dos o tres veces al día.

En el estudio de manía, la diferencia en el cambio medio de LS desde los valores basales en la puntuación total de la YMRS (activo menos placebo) fue de -5,21 para 400 mg/día de **Etiasel** y -6,56 para 600 mg/día de **Etiasel**. Las tasas de los que respondieron (mejoría en la YMRS \geq 50%) fueron del 64% para 400 mg/día de **Etiasel**, del 58% para 600 mg/día y del 37% en el brazo de placebo.

En el estudio de esquizofrenia, la diferencia en el cambio medio de LS desde los valores basales en la puntuación total de la PANSS (activo menos placebo) fue -8,16 para 400 mg/día de **Etiasel** y -9,29 para 800 mg/día de **Etiasel**. Ni la dosis baja (400 mg/día) ni el régimen de dosis alta (800 mg/día) de quetiapina fue superior a placebo con respecto al porcentaje de pacientes que consiguieron respuesta, definida como una reducción del \geq 30% desde los valores basales en la puntuación total de la PANSS. Tanto en la manía como en la esquizofrenia, las dosis más altas tuvieron por resultado tasas de respuesta numéricamente más bajas.

En un tercer estudio controlado con placebo, en monoterapia a corto plazo, con **Etiasel XR®** en niños y adolescentes (10-17 años de edad) con depresión bipolar, la eficacia no fue demostrada.

No se dispone de datos sobre el mantenimiento del efecto o la prevención de la recurrencia en este grupo etario.

Seguridad clínica

En los ensayos pediátricos a corto plazo con quetiapina descritos arriba, las tasas de EPS en el brazo activo frente a placebo fueron del 12,9% frente al 5,3% en el ensayo de esquizofrenia, del 3,6% frente al 1,1% en el ensayo de manía bipolar, y del 1,1% frente al 0% en el ensayo de depresión bipolar. Las tasas de aumento de peso $\geq 7\%$ del peso corporal inicial en el brazo activo frente a placebo fueron del 17% frente al 2,5% en los ensayos de esquizofrenia y manía bipolar, y del 13,7% frente al 6,8% en el ensayo de depresión bipolar. Las tasas de eventos relacionados con el suicidio en el brazo activo frente a placebo fueron del 1,4% frente al 1,3% en el ensayo de esquizofrenia, del 1,0% frente al 0% en el ensayo de manía bipolar, y del 1,1% frente al 0% en el ensayo de depresión bipolar. Durante una fase de seguimiento post-tratamiento extendida del ensayo de depresión bipolar, hubo dos eventos relacionados con el suicidio en dos pacientes; uno de esos pacientes estaba tratado con quetiapina en el momento del evento.

Seguridad a largo plazo

Una extensión de tratamiento abierto de 26 semanas de los ensayos en fase aguda (n=380 pacientes), con **Etiasel** dosificado de forma flexible a 400-800 mg/día, proporcionó datos adicionales de seguridad. Se reportaron aumentos de la presión arterial en niños y adolescentes y aumento del apetito, síntomas extrapiramidales y elevaciones de la prolactina sérica se reportaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes que en pacientes adultos (ver secciones 4.4 y 4.8). Respecto al aumento de peso, al ajustar teniendo en cuenta el crecimiento normal a largo plazo, se usó un aumento de por lo menos 0,5 desviaciones estándar a partir de los valores basales en el Índice de Masa Corporal (BMI) como medida de un cambio clínicamente significativo; el 18,3% de los pacientes que fueron tratados con quetiapina durante al menos 26 semanas cumplieron este criterio.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción

Quetiapina se absorbe bien tras la administración oral. **Etiasel XR®** alcanza concentraciones plasmáticas máximas de quetiapina y de norquetiapina aproximadamente 6 horas después de su administración (T_{max}). Las concentraciones molares máximas en el estado de equilibrio del metabolito activo norquetiapina son el 35% de las observadas para quetiapina.

La farmacocinética de quetiapina y de norquetiapina es lineal y proporcional a la dosis para dosis de hasta 800 mg administradas una vez al día. Cuando se compara **Etiasel XR®** administrado una vez al día con la misma dosis diaria total de fumarato de quetiapina de liberación inmediata (**Etiasel** liberación inmediata) administrada dos veces al día, el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) es equivalente, pero la concentración plasmática máxima (C_{max}) es un 13% inferior en el

estado de equilibrio. Cuando se compara **Etiasel XR®** con **Etiasel** liberación inmediata, el AUC del metabolito norquetiapina es un 18% inferior.

En un estudio en el que se evaluaron los efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad de quetiapina, se observó que una comida rica en grasas producía aumentos estadísticamente significativos en la C_{max} y en el AUC de **Etiasel XR®** de aproximadamente el 50% y el 20%, respectivamente. No se puede excluir que el efecto de una comida rica en grasas sobre la formulación pudiera ser mayor. En cambio, una comida baja en grasas no tuvo un efecto significativo ni en la C_{max} ni en el AUC de quetiapina. Se recomienda que **Etiasel XR®** se tome una vez al día sin alimentos.

Distribución

Quetiapina se une en un 83% aproximadamente a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

Quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, representando el compuesto original menos del 5% del material relacionado con el fármaco sin alterar en orina o heces tras la administración de quetiapina radiomarcada.

Las investigaciones in vitro establecieron que CYP3A4 es el enzima principal responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. Norquetiapina se forma y elimina principalmente a través de CYP3A4.

Se detectó que la quetiapina y varios de sus metabolitos (incluyendo norquetiapina) son inhibidores débiles de las actividades in vitro de los citocromos humanos P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Se observa la inhibición in vitro de CYP solamente a concentraciones de aproximadamente 5 a 50 veces mayores que las observadas en un rango de dosis en humanos de 300 a 800 mg/día. En base a estos resultados in vitro, no es probable que la co-administración de quetiapina con otros fármacos resulte una inhibición clínicamente significativa del metabolismo de otro fármaco mediado por el citocromo P450. De estudios en animales, parece que la quetiapina puede inducir enzimas del citocromo P450. Sin embargo, no se observó aumento en la actividad del citocromo P450 tras la administración de quetiapina en un estudio específico de interacción en pacientes psicóticos.

Eliminación

Las vidas medias de eliminación de quetiapina y norquetiapina son de aproximadamente 7 y 12 horas, respectivamente. Aproximadamente el 73% del medicamento radiomarcado se excretó en orina y el 21% en heces, representando el material relacionado con el medicamento inalterado, menos del 5% de la radiactividad total. La fracción de dosis molar promedio de quetiapina libre y del metabolito plasmático humano activo norquetiapina se excreta en la orina en una cantidad <5%.

Poblaciones especiales

Género

La farmacocinética de quetiapina no difiere entre hombres y mujeres.

Ancianos

El aclaramiento medio de quetiapina en los ancianos es de aproximadamente un 30% a un 50% inferior al observado en adultos de 18 a 65 años de edad.

Insuficiencia renal

El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en aproximadamente un 25% en sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m²), pero los valores individuales de aclaramiento se encuentran dentro del rango para sujetos normales.

Insuficiencia hepática

El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se reduce en aproximadamente un 25% en personas con insuficiencia hepática conocida (cirrosis alcohólica estable). Ya que la quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado, se esperan niveles plasmáticos elevados en la población con insuficiencia hepática. Ajustes de dosis pueden ser necesarias en estos pacientes (*ver sección Posología y Modo de Administración*).

Población pediátrica

Se recolectaron muestras de datos farmacocinéticos en 9 niños de entre 10-12 años de edad y en 12 adolescentes, que estaban en tratamiento estable con 400 mg de quetiapina dos veces al día. Los niveles plasmáticos con la dosis normalizada del compuesto original en estado estacionario, quetiapina, en niños y adolescentes (10-17 años de edad) fueron en general similares a los de los adultos, aunque la C_{max} en los niños estuvo en el extremo superior del rango observado en los adultos. El AUC y la C_{max} para el metabolito activo, norquetiapina, fueron más altos, aproximadamente el 62% y 49% en niños (10-12 años), respectivamente y el 28% y 14% en adolescentes (13-17 años), respectivamente, comparado con los adultos.

No se dispone de información para **Etiasel XR®** en niños y adolescentes.

Datos preclínicos de seguridad

No hubo evidencia de genotoxicidad en una serie de estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo. En animales de laboratorio a un nivel de exposición clínicamente relevante, se observaron las siguientes desviaciones, las cuales no se han confirmado aún en la investigación clínica a largo plazo:

Se ha observado deposición de pigmento en la glándula tiroides en ratas, hipertrofia de las células foliculares del tiroides, un descenso en los niveles T3 plasmáticos, disminución de la concentración de hemoglobina y un descenso en el recuento de glóbulos rojos y blancos se observó en monos *Cynomolgus*; y opacidad del cristalino y cataratas en perros. (Para cataratas/opacidades del cristalino ver *sección Propiedades Farmacodinámicas*).

En un estudio de toxicidad embrionofetal en conejos, la incidencia de la flexión del carpo/tarso fetal aumentó. Este efecto se produjo en presencia de efectos maternos evidentes como la reducción del aumento de peso corporal. Estos efectos fueron evidentes en los niveles de exposición materna similares o ligeramente por encima de aquellos en los humanos a la dosis terapéutica máxima. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para los humanos.

En un estudio de fertilidad en ratas se observó una reducción marginal en la fertilidad de los machos y pseudogestación, prolongación de los períodos de diestro, aumento del

intervalo precoital como así también reducción de la tasa de gestación. Estos efectos se relacionan con niveles elevados de prolactina y no directamente relevantes para los humanos debido a las diferencias en el control hormonal de la reproducción entre las especies.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Existen regímenes de dosificación diferentes para cada indicación. Por lo tanto, se debe asegurar que los pacientes reciban una clara información sobre la dosificación adecuada para su enfermedad.

Etiasel XR® debe administrarse una vez al día sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros, no se deben partir, masticar o triturar.

Adultos

Para el tratamiento de la esquizofrenia y de los episodios maníacos moderados a graves en el trastorno bipolar

Etiasel XR® debe ser administrado al menos una hora antes de una comida. La dosis diaria al comienzo del tratamiento es de 300 mg en el Día 1 y 600 mg en el Día 2. La dosis diaria recomendada es de 600 mg, sin embargo, si está clínicamente justificado puede aumentarse la dosis hasta 800 mg al día. Se debe ajustar la dosis dentro del rango de dosis eficaz de 400 mg a 800 mg al día, dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad del paciente. No es necesario un ajuste de la dosis para el tratamiento de mantenimiento en la esquizofrenia.

Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar

Etiasel XR® debe ser administrado al acostarse. La dosis total diaria durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg. En los ensayos clínicos, no se observó un beneficio adicional en el grupo de 600 mg comparado con el grupo de 300 mg (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 600 mg. Las dosis superiores a 300 mg deben iniciarse por médicos con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar. En algunos pacientes, en caso de problemas de tolerancia, los ensayos clínicos han indicado que se puede considerar una reducción de la dosis hasta un mínimo de 200 mg.

Para la prevención de la recurrencia en el trastorno bipolar

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

Para el tratamiento adicional de los episodios depresivos mayores en el DDM

Etiasel XR® debe administrarse antes de la hora de acostarse. La dosis diaria al inicio del tratamiento es de 50 mg en los Días 1 y 2, y 150 mg en los Días 3 y 4. Se observó efecto antidepresivo con 150 y 300 mg/día en los ensayos a corto plazo como tratamiento adicional (con amitriptilina, bupropion, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina y venlafaxina - ver Sección 5.1) y con 50 mg/día en los

ensayos en monoterapia a corto plazo. A dosis más altas, existe un aumento del riesgo de acontecimientos adversos. Por lo tanto, los médicos deben asegurar que se use la dosis efectiva más baja para el tratamiento, comenzando con 50 mg/día. La necesidad de aumentar la dosis de 150 a 300 mg/día debe basarse en la evaluación de cada paciente.

Cambio de Etiasel XR® comprimidos de liberación inmediata

Para un régimen posológico más cómodo, los pacientes que estén siendo tratados actualmente con dosis divididas de los comprimidos de liberación inmediata de **Etiasel XR®** pueden cambiar a ser tratados con **Etiasel XR®** a la dosis diaria total equivalente administrada una vez al día. Pueden requerirse ajustes individuales de la dosis.

Ancianos

Al igual que con otros antipsicóticos y antidepresivos, **Etiasel XR®** se debe usar con precaución en ancianos, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La velocidad de titulación de la dosis de **Etiasel XR®** puede necesitar ser más lenta, y la dosis terapéutica diaria menor que la usada en pacientes más jóvenes. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30% a un 50% en pacientes ancianos comparado con pacientes más jóvenes. Los pacientes ancianos deben comenzar con 50 mg/día. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 50 mg/día hasta una dosis eficaz, dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad de cada paciente.

En los ancianos con episodios depresivos mayores en el DDM, la dosificación debe comenzar con 50 mg/día en los Días 1- 3, aumentando a 100 mg/día en el Día 4 y a 150 mg/día en el Día 8. Debe usarse la dosis efectiva más baja, comenzando desde 50 mg/día. Basado en la evaluación individual del paciente es necesario aumentar la dosis a 300 mg/día, no debería efectuarse antes del Día 22 de tratamiento.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el marco del trastorno bipolar.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de **Etiasel XR®** en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para respaldar el uso en este grupo etario. La evidencia disponible de ensayos clínicos controlados con placebo se presenta en las secciones *Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas, Propiedades Farmacodinámicas y Propiedades Farmacocinéticas*.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado. Por lo tanto, **Etiasel XR®** debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática conocida, especialmente durante el período inicial de dosificación. Los pacientes con insuficiencia hepática conocida deben comenzar con 50 mg/día. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 50 mg/día hasta una dosis eficaz, dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad de cada paciente.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de este producto.

La administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como inhibidores de las proteasas del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona está contraindicada (*ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Dado que **Etiasel XR®** presenta diversas indicaciones, se debe considerar el perfil de seguridad con respecto al diagnóstico de cada paciente y la dosis que se administra.

No se evaluó la eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes con MDD como terapia adicional; sin embargo, se evaluó la eficacia y seguridad en pacientes adultos como monoterapia (*ver sección Propiedades Farmacodinámicas*).

Población pediátrica

No se recomienda el uso de quetiapina en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para respaldar el uso en este grupo etario. Los ensayos clínicos con quetiapina han demostrado que además del perfil conocido de seguridad identificado en adultos (*ver sección Reacciones Adversas*), ciertos eventos adversos se produjeron con mayor frecuencia en niños y adolescentes comparado con adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope) o podrían tener diferentes implicancias en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial). También se han observado cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes.

Además, no se estudiaron las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y maduración más allá de las 26 semanas. Se desconocen las implicancias a largo plazo en cuanto al desarrollo cognitivo y de comportamiento.

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, la quetiapina se asoció con una incidencia aumentada de síntomas extrapiramidales (EPS) comparado con placebo en pacientes tratados por esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar (*ver sección Reacciones Adversas*).

Suicidio/pensamientos de suicidio o empeoramiento clínico

La depresión en el trastorno bipolar se asocia a un riesgo aumentado de pensamientos suicidas, auto-lesiones y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Dado que la mejoría podría no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe controlar estrechamente a los pacientes hasta que se produzca dicha mejoría. Es general en la experiencia clínica que el riesgo de suicidio pueda aumentar en las fases iniciales de la recuperación.

Además, los médicos deben considerar el riesgo potencial de eventos relacionados con el suicidio después de la discontinuación abrupta del tratamiento con quetiapina, debido a los factores de riesgo conocidos para la enfermedad que se trata.

Otras enfermedades psiquiátricas para lo cual se indica quetiapina también pueden asociarse con un riesgo aumentado de eventos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser co-mórbidas con episodios depresivos mayores. Por lo tanto, las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con episodios depresivos mayores deben ser consideradas al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos.

Los pacientes con antecedentes de eventos relacionados con el suicidio, o aquellos que experimentan un grado significativo de ideas suicidas antes de comenzar el tratamiento se saben que están a un riesgo mayor de pensamientos suicidas o intentos suicidas, y deben ser controlados estrechamente durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un riesgo aumentado de comportamiento suicida con antidepresivos comparado con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

Una estrecha supervisión de los pacientes y en particular de aquellos de alto riesgo debe acompañar a la terapia farmacológica especialmente al inicio del tratamiento y tras cambios de dosis. Los pacientes (y cuidadores de pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de controlar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico de inmediato si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de eventos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina comparado con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente). En estudios clínicos de pacientes con DDM la incidencia de eventos relacionados con el suicidio observada en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) fue del 2,1% (3/144) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo. Un estudio de quetiapina retrospectivo basado en población para el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor demostró un riesgo aumentado de auto-lesión y suicidio en pacientes entre 25 y 64 años de edad sin antecedentes de auto-lesión durante el uso de quetiapina con otros antidepresivos.

Riesgo metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar al iniciar el tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento. El empeoramiento de estos parámetros se debe controlar de una forma clínicamente apropiada (*ver también sección Reacciones Adversas*).

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo de pacientes adultos, se asoció la quetiapina con una incidencia aumentada de síntomas extrapiramidales (EPS) comparado con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor (*ver sección Reacciones Adversas y Propiedades Farmacodinámicas*).

El uso de quetiapina se asoció con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiante, y la necesidad de movimiento, a menudo acompañado por una incapacidad para permanecer sentado o estar quieto. Esto ocurre más probablemente en las primeras semanas de tratamiento. El aumento de la dosis puede ser perjudicial en los pacientes que desarrollan estos síntomas.

Disquinesia tardía

Si ocurren signos o síntomas de disquinesia tardía, se debe considerar la reducción o discontinuación de quetiapina. Los síntomas de disquinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer después de la discontinuación del tratamiento (*ver sección Reacciones Adversas*).

Somnolencia y mareo

El tratamiento con quetiapina se asoció con somnolencia y síntomas relacionados, como la sedación (*ver sección Reacciones Adversas*). En los ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar y trastorno depresivo mayor, el inicio fue por lo general dentro de los primeros 3 días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad leve a moderada. Los pacientes que experimentan somnolencia de intensidad grave pueden requerir un contacto más frecuente por un mínimo de dos semanas desde al inicio de la somnolencia o hasta que los síntomas mejoren y puede ser necesario discontinuar el tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con quetiapina se asoció con hipotensión ortostática y mareo relacionado (*ver sección Reacciones Adversas*) que, como la somnolencia, se inicia normalmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los efectos potenciales de la medicación.

La quetiapina debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras enfermedades que predisponen a hipotensión. La reducción de dosis o el ajuste más gradual debe considerarse si se produce hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Se reportó síndrome de apnea del sueño en pacientes que usan quetiapina. En pacientes, administrados con depresores concomitantes del sistema nervioso central, y que tienen antecedentes de o se encuentran en riesgo de apnea del sueño, como aquellos que tienen sobrepeso/obesidad o son hombres, se debe usar quetiapina con precaución.

Convulsiones

No se observaron diferencias en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o placebo en ensayos clínicos controlados. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos.

Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda precaución al tratar a pacientes con antecedentes de convulsiones (*ver sección Reacciones Adversas*).

Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno se asoció con el tratamiento antipsicótico, incluyendo quetiapina (*ver Sección Reacciones Adversas*). Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de creatinfosfoquinasa. En tal caso, la administración de quetiapina debe discontinuarse e instaurarse un tratamiento médico adecuado.

Neutropenia grave y agranulocitosis

La neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/l$) ha sido reportada en ensayos clínicos con quetiapina. La mayoría de los casos de neutropenia grave se produjeron dentro de un par de meses de haber comenzado la terapia con quetiapina. No existe una relación aparente de dosis. Durante la experiencia post-comercialización, algunos casos fueron mortales. Los posibles factores de riesgo para la neutropenia incluyen un recuento bajo pre-existente de glóbulos blancos (RGB) y antecedente de neutropenia inducida por fármacos. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/l$. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/l$) (*ver sección Propiedades Farmacodinámicas*).

Se debe considerar la neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) predisponentes obvios, y se debe controlar de manera clínicamente apropiada.

Se debe advertir a los pacientes de que reporten inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (p.ej., fiebre, debilidad, letargo, o dolor de garganta), en cualquier momento durante la terapia con **Etiasel**. Estos pacientes deben tener un RGB y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores predisponentes.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

La norquetiapina, un metabolito de quetiapina, tiene afinidad, de moderada a potente a varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a RAs que reflejan efectos anticolinérgicos cuando se usa quetiapina a dosis recomendadas, cuando se usa de forma concomitante con otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos y en casos de sobredosis. Quetiapina debe usarse con precaución en pacientes administrados con medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos). La quetiapina debe usarse con precaución en pacientes con un diagnóstico actual o con antecedentes de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular elevada o glaucoma de ángulo estrecho (*ver sección Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción, Reacciones Adversas, Propiedades Farmacodinámicas y Sobredosis*).

Interacciones

Ver sección *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*.

El uso concomitante de quetiapina con un inductor potente de enzimas hepáticas, como carbamazepina o fenitoína, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de quetiapina, que podría afectar a la eficacia de la terapia con quetiapina. En los pacientes administrados con un inductor de enzimas hepáticas, la iniciación del tratamiento con quetiapina sólo debe ocurrir si el médico considera que los beneficios de la quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que cualquier cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (p.ej., valproato de sodio).

Peso

Se reportó aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser controlados y tratados como fuera clínicamente apropiado y de acuerdo con los lineamientos antipsicóticos usados (ver sección *Reacciones Adversas y Propiedades Farmacodinámicas*).

Hiperglucemia

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

Lípidos

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

Prolongación de QT

En los ensayos clínicos y su uso de acuerdo con el Resumen de Características del Producto, la quetiapina no se asoció con un aumento persistente en los intervalos QT absolutos. En post-comercialización, se reportó prolongación QT con quetiapina a dosis terapéuticas (ver sección *Reacciones Adversas*) y en sobredosis (ver sección *Sobredosis*). Al igual que con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina en pacientes con enfermedad cardiovascular o antecedentes familiares de prolongación de QT. Además, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina, ya sea con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, o concomitante con neurolépticos, especialmente en los ancianos, en pacientes con síndrome QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia (ver sección *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Cardiomiopatía o miocarditis

Se han reportado cardiomiopatía y miocarditis en ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización, aunque no se ha establecido una relación causal. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía o miocarditis.

Reacciones adversas cutáneas graves

Las reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), incluyen síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que pueden ser con amenaza de vida o mortales, se reportaron en raras ocasiones con el tratamiento de quetiapina. Las SCARs se presentan frecuentemente como una combinación de los siguientes síntomas: erupción cutánea extensiva o dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia. Si se producen signos o síntomas sugestivos de estas reacciones cutáneas graves, se debe retirar la quetiapina de inmediato y considerarse un tratamiento alternativo.

Retiro

Los síntomas agudos de retiro tales como insomnio, náuseas, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad han sido descritos después de la discontinuación abrupta de quetiapina. Se recomienda el retiro gradual durante un período de por lo menos una o dos semanas (*ver sección Reacciones Adversas*).

Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia

La quetiapina no está aprobada para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

Se ha observado un riesgo aproximadamente tres veces mayor de eventos adversos cerebrovasculares en los ensayos clínicos randomizados controlados con placebo en la población de demencia con antipsicóticos atípicos. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. Un aumento del riesgo no puede excluirse para otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Quetiapina debe usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de fármacos antipsicóticos atípicos, se ha reportado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tienen un mayor riesgo de muerte comparado con placebo. En dos estudios de quetiapina de 10 semanas controlados con placebo en la misma población de pacientes (n=710; edad media: 83 años, rango: 56-99 años) la incidencia de la mortalidad en los pacientes tratados con quetiapina fue de 5,5% frente al 3,2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos ensayos murieron a causa de una variedad de causas que fueron consistentes con las expectativas para esta población.

Pacientes de edad avanzada con enfermedad de Parkinson (PD)/parkinsonismo

Un estudio de población retrospectivo de quetiapina en el tratamiento de pacientes con MDD, mostró un aumento del riesgo de muerte durante el uso de quetiapina en pacientes de edad >65 años. Esta asociación no se presentó cuando los pacientes con PD se excluyeron del análisis. Se debe tener precaución si se prescribe quetiapina a pacientes de edad avanzada con PD.

Disfagia

Se ha reportado disfagia con quetiapina (*ver sección Reacciones Adversas*). Se debe usar quetiapina con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Constipación y obstrucción intestinal

La constipación representa un factor de riesgo en cuanto a obstrucción intestinal. Se ha reportado constipación y obstrucción intestinal con quetiapina (*ver sección Reacciones Adversas*). Esto incluye reportes mortales en pacientes que tienen un alto riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que reciben múltiples tratamientos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o pueden no presentar síntomas de constipación. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo se deben tratar con un control estrecho y atención de urgencia.

Tromboembolismo venoso (VTE)

Se han reportado casos de tromboembolismo venoso (VTE) con medicamentos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de VTE, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de VTE antes y durante el tratamiento con quetiapina y se deben tomar las medidas preventivas correspondientes.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización. Entre los reportes post-comercialización, aunque no todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos de ellos tenían factores que se sabe están asociados con pancreatitis tales como aumento de triglicéridos (*ver sección 4.4*), cálculos biliares y consumo de alcohol.

Información adicional

Los datos de quetiapina en combinación con divalproex o litio en episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, la terapia de combinación fue bien tolerada (*ver sección Reacciones Adversas y Propiedades Farmacodinámicas*). Los datos mostraron un efecto aditivo en la Semana 3.

Lactosa

Etiasel XR® comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total a lactasa, o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Etiasel XR® 300 mg comprimidos de liberación prolongada y **Etiasel XR®** 400 mg comprimidos de liberación prolongada contienen 27 mg de sodio por comprimido, equivalente a 1,35% de la ingesta diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Uso indebido y abuso

Se han reportado casos de uso indebido y abuso. Se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Considerando los efectos principales de quetiapina sobre el sistema nervioso central, la quetiapina debe usarse con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central y alcohol.

Se debe tener precaución al tratar pacientes administrados otros medicamentos que tiene efectos anticolinérgicos (muscarínicos) (*ver sección Advertencias y Precauciones*).

CYP3A4 del citocromo P450 (CYP) es la enzima principal responsable del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción en voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor de la CYP3A4, provocó un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. En base en esto, el uso concomitante de quetiapina con inhibidores de CYP3A4 está contraindicado. Tampoco se recomienda consumir jugo de pomelo durante la terapia con quetiapina.

En un ensayo de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un inductor conocido de enzimas hepáticas), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este aumento en el aclaramiento redujo la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) a un promedio de 13% de la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque se observó un mayor efecto en algunos pacientes. Como consecuencia de esta interacción, pueden producirse concentraciones plasmáticas reducidas, lo que podría afectar la eficacia del tratamiento con quetiapina. La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor de enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en aproximadamente un 450%. En los pacientes tratados con un inductor de enzimas hepáticas, la iniciación del tratamiento con quetiapina sólo debe producirse si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que cualquier cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (p.ej, valproato de sodio) (*ver sección Advertencias y Precauciones*).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos imipramina (un inhibidor conocido de la CYP2D6) o fluoxetina (un inhibidor conocido de CYP3A4 y CYP2D6).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 70%.

La farmacocinética de quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina.

La farmacocinética de litio no se alteró cuando se administró conjuntamente con quetiapina.

En un estudio randomizado de 6 semanas, de litio y **Etiasel XR®** frente a placebo y **Etiasel XR®** en pacientes adultos con manía aguda, se ha observado una mayor incidencia de eventos extrapiramidales relacionados (en particular, temblor),

somnolencia, y aumento de peso en el grupo adicional del litio comparado con placebo (*ver sección Propiedades Farmacodinámicas*).

La farmacocinética de valproato de sodio y de quetiapina no se alteraron de forma clínicamente relevante cuando se administraron en forma concomitante. Un estudio retrospectivo de niños y adolescentes administrados con valproato, quetiapina, o ambos, presentó una incidencia más elevada de leucopenia y neutropenia en el grupo de combinación frente al grupo de monoterapia.

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos cardiovasculares comúnmente usados.

Se debe tener precaución cuando se usa quetiapina en forma concomitante con medicamentos que se saben que causan un desequilibrio electrolítico o que aumentan el intervalo QTc.

Han habido reportes de resultados falsos positivos en los inmunoensayos enzimáticos para metadona y los antidepresivos tricíclicos en pacientes que recibieron quetiapina. Se recomienda la confirmación de los resultados cuestionables de evaluación de inmunoensayo mediante una técnica de cromatografía adecuada.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

Primer trimestre

La moderada cantidad de datos publicados sobre embarazos de riesgo (p. ej., entre 300-1000 resultados de embarazos), incluidas los reportes individuales y algunos estudios observacionales no sugieren un aumento del riesgo de malformaciones debido al tratamiento. Sin embargo, en base a todos los datos actuales, no se puede tomar una conclusión definitiva. Los estudios con animales han demostrado toxicidad reproductiva (*ver sección Datos preclínicos de seguridad*). Por lo tanto, quetiapina sólo se debe usar durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales.

Tercer trimestre

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo quetiapina) durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras el parto. Ha habido reportes de agitación, hipertonia, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, o trastorno alimenticio. En consecuencia, los recién nacidos se deben monitorizar estrechamente.

Lactancia

En base a los datos muy limitados de los reportes publicados sobre la excreción de quetiapina en la leche humana, la excreción de quetiapina parece ser inconsistente a dosis terapéuticas. Debido a la falta de datos sólidos, se debe tomar una decisión para si discontinuar la lactancia o discontinuar el tratamiento con **Etiasel XR®**, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No se evaluaron los efectos de quetiapina en la fertilidad humana. Se han observado efectos relacionados con prolactina elevada en ratas, aunque estos no son directamente relevantes para los humanos (*ver sección Datos preclínicos de seguridad*).

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:

Dado los efectos principales sobre el sistema nervioso central, quetiapina puede interferir con actividades que requieran alerta mental. Por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan o utilicen máquinas hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

Incompatibilidades:

No Aplicable.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentemente reportadas con quetiapina ($\geq 10\%$) son somnolencia, mareo, dolor de cabeza, sequedad de boca, síntomas de retiro (discontinuación), elevación de los niveles de triglicéridos séricos, elevación del colesterol total (predominantemente de colesterol LDL), disminución del colesterol HDL, aumento de peso, disminución de la hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

Las incidencias de ADRs asociadas con el tratamiento con quetiapina, se tabulan a continuación (Tabla 1) de acuerdo con el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS III, Grupo de Trabajo, 1995).

Tabla 1 ADRs asociadas al tratamiento con quetiapina

Las frecuencias de los eventos adversos se clasifican de la forma siguiente: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

SOC	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Disminución de la hemoglobina ²²	Leucopenia ^{1,28} , disminución del recuento de neutrófilos, aumento de eosinófilos ²⁷	Neutropenia ¹ Trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas ¹³	Agranulocitosis ²⁶		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas en la piel)		Reacción anafiláctica ⁵	
<i>Trastornos endocrinos</i>		Hiperprolactinemia ¹⁵ , disminución de T ₄ total ²⁴ , disminución de T ₄ libre ²⁴ , disminución de T ₃ total ²⁴ , aumento de TSH ²⁴	Disminución de T ₃ libre ²⁴ , hipotiroidismo ²¹		Secreción inapropiada de la hormona antidiurética	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Elevación de los niveles de	Aumento del apetito, aumento de glucosa en	Hiponatremia ¹⁹ , diabetes Mellitus ^{1,5}	Síndrome metabólico ²⁹		

	triglicéridos séricos ^{10,30} Elevación del colesterol total (predominantemente colesterol LDL) ^{11,30} Disminución de colesterol HDL ^{17,30} , aumento de peso ^{8,30}	sangre a niveles hiperglucémicos ^{6,30}	Exacerbación de la diabetes pre-existente			
--	--	--	---	--	--	--

SOC	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Sueños anormales y pesadillas, ideación suicida y comportamiento suicida ²⁰		Sonambulismo y reacciones relacionadas tales como hablar dormido y desorden alimenticio relacionado con el sueño		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Mareo ^{4,16} , somnolencia ^{2,16} , cefalea, síntomas extrapiramidales ^{1,2}	Disartria	Convulsiones ¹ , síndrome de piernas inquietas, discinesia tardía ^{1,5} , síncope ^{4,16}			
<i>Trastornos cardíacos</i>		Taquicardia ⁴ , palpitaciones ²³	Prolongación del QT ^{1,12,18} Bradicardia ³²			
<i>Trastornos oculares</i>		Visión borrosa				
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipotensión ortostática ^{4,16}		Tromboembolismo venoso ¹		Ictus ³³
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Disnea ²³	Rinitis			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Sequedad de boca	Estreñimiento, dispepsia, vómitos ²⁵	Disfagia ⁷	Pancreatitis ¹ , Obstrucción intestinal/íleo		
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Elevación de la alanina-aminotransferasa sérica (ALT) ³ , elevación de los niveles de gamma-GT ³	Elevación de la aspartato-aminotransferasa sérica (AST) ³	Ictericia ⁵ , hepatitis		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>					Angioedema ⁵ , síndrome de Stevens-Johnson ⁵	Necrosis Epidérmica Tóxica, Eritema Multiforme, Erupción medicamentosa con

						eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Rabdomiolisis	
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria			

SOC	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales						Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos ³¹
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción sexual	Priapismo, galactorrea, hinchazón de las mamas, trastorno menstrual		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Síntomas de retirada (interrupción) ^{1,9}	Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, pirexia		Síndrome neuroléptico maligno ¹ , hipotermia		
Exploraciones complementarias				Elevación de creatina-fosfoquinasa en sangre ¹⁴		

¹ Ver sección *Advertencias y Precauciones*.

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

³ En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde valores normales a >3 x ULN en cualquier momento) en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con quetiapina.

⁴ Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa₁ adrenérgica, quetiapina puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de dosis (ver sección *Advertencias y Precauciones*).

⁵ El cálculo de la frecuencia de estas ADRs se ha realizado solamente a partir de los datos de post-comercialización.

⁶ Glucosa en sangre en ayunas ≥126 mg/dl (≥7,0 mmol/l) o glucosa en sangre sin estar en ayunas ≥200 mg/dl (≥11,1 mmol/l) en al menos una ocasión.

⁷ Se observó un aumento de la tasa de disfagia con quetiapina en relación a placebo solamente en los ensayos clínicos en depresión bipolar.

⁸ Basado en un aumento >7% del peso corporal desde el valor inicial. Se produce predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.

⁹ Se observaron los siguientes síntomas de retiro más frecuentemente en ensayos clínicos en fase aguda controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron síntomas de discontinuación: insomnio, náuseas, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareo, e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente después de una semana a partir de la discontinuación.

- ¹⁰ Triglicéridos ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión.
- ¹¹ Colesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol LDL de ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). El cambio medio en los pacientes que tuvieron este aumento fue de 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- ¹² Ver el texto a continuación.
- ¹³ Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/l$ en al menos una ocasión.
- ¹⁴ Basado en los eventos adversos de los ensayos clínicos las notificaciones de aumento de creatina-fosfoquinasa en sangre no se asociaron con el síndrome neuroléptico maligno.
- ¹⁵ Niveles de prolactina (pacientes > 18 años de edad): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) en varones; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) en mujeres en cualquier momento.
- ¹⁶ Podría dar lugar a caídas.
- ¹⁷ Colesterol HDL: < 40 mg/dl ($1,025$ mmol/l) en varones; < 50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) en mujeres en cualquier momento.
- ¹⁸ Incidencia de pacientes que presentan un cambio del QTc de < 450 mseg a ≥ 450 mseg con un aumento de ≥ 30 mseg. En los ensayos clínicos con quetiapina, controlados con placebo, el cambio medio y la incidencia de pacientes que presentan un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.
- ¹⁹ Cambio de > 132 mmol/l a ≤ 132 mmol/l en al menos una ocasión.
- ²⁰ Se han reportado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con quetiapina o poco después de la discontinuación del tratamiento (ver sección *Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacodinámicas*).
- ²¹ Ver sección *Propiedades Farmacodinámicas*.
- ²² Se produjo una disminución de hemoglobina a ≤ 13 g/dl ($8,07$ mmol/l) en varones, a ≤ 12 g/dl ($7,45$ mmol/L) en mujeres, al menos en una ocasión, en el 11% de los pacientes con quetiapina en todos los ensayos incluidos los períodos de extensión abiertos. Para estos pacientes, la disminución máxima media de hemoglobina en cualquier momento fue de $-1,50$ g/dl.
- ²³ Estos reportes se produjeron a menudo en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.
- ²⁴ Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) y el cambio en TSH es > 5 mUI/l en cualquier momento.
- ²⁵ Basado en el aumento de la tasa de vómitos en los pacientes ancianos (≥ 65 años de edad).
- ²⁶ Basado en el cambio en los neutrófilos desde $\geq 1,5 \times 10^9/l$ en el momento basal hasta $< 0,5 \times 10^9/l$ en cualquier momento durante el tratamiento y basado en los pacientes con neutropenia grave ($< 0,5 \times 10^9/l$) e infección en todos los ensayos clínicos con quetiapina (ver sección *Advertencias y Precauciones*).
- ²⁷ Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los eosinófilos se definen como $> 1 \times 10^9$ células/l en cualquier momento.
- ²⁸ Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento post-basal en todos los ensayos. Los cambios en los glóbulos blancos se definen como $\leq 3 \times 10^9$ células/l en cualquier momento.
- ²⁹ Basado en informes de eventos adversos del síndrome metabólico de todos los ensayos clínicos con quetiapina.
- ³⁰ En algunos pacientes, se observó en estudios clínicos un empeoramiento de más de uno de los factores metabólicos de peso, glucosa en sangre y lípidos (ver sección *Advertencias y Precauciones*).
- ³¹ Ver sección *Fertilidad, embarazo y lactancia*.
- ³² Podría ocurrir al inicio del tratamiento o próximo a este y estar asociada a hipotensión y/o síncope. La frecuencia está basada en informes de reacciones adversas de bradicardias y eventos relacionados observados en todos los ensayos con quetiapina.
- ³³ Basado en un estudio epidemiológico retrospectivo no randomizado.

Con el uso de neurolépticos se han reportado casos de prolongación del QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada, paro cardíaco y torsades de pointes, y se consideran efectos de clase.

Se han reportado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs), incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), relacionada con el tratamiento con quetiapina.

Población pediátrica

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

Tabla 2 ADRs asociadas al tratamiento con quetiapina en niños y adolescentes que ocurren en una frecuencia más alta que en adultos, o no identificadas en la población adulta

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la siguiente forma: Muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1000, <1/100), raras (>1/10000, <1/1000) y muy raras (<1/10000)

SOC	Muy Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos endocrinos</i>	Elevaciones de prolactina ¹	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Aumento del apetito	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Síntomas extrapiramidales ^{3,4}	Síncope
<i>Trastornos vasculares</i>	Aumentos de la tensión arterial ²	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Rinitis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Vómitos	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Irritabilidad ³

¹ Niveles de prolactina (pacientes <18 años de edad): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) en varones; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) en mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes tuvo un aumento hasta un nivel de prolactina >100 µg/l.

² Basado en los cambios por encima de los umbrales clínicamente significativos (adaptado a partir de los criterios de los "National Institutes of Health") o aumentos >20 mm Hg para la presión arterial sistólica o >10 mm Hg para la diastólica en cualquier momento en dos ensayos, controlados con placebo, en fase aguda (3-6 semanas) en niños y adolescentes.

³ Nota: La frecuencia es consistente con la observada en adultos, pero puede estar asociada a implicaciones clínicas diferentes en niños y adolescentes comparado con adultos.

⁴ Ver sección *Propiedades Farmacodinámicas*.

Reporte de sospecha de reacciones adversas:

El reporte de la sospecha de reacciones adversas luego de la autorización de un producto medicinal es importante. Esto permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del producto médico. Se les solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier reacción adversa sospechosa.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

SOBREDOSIS:

Síntomas

En general, los signos y síntomas reportados fueron los resultantes de una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del principio activo, es decir, somnolencia y sedación, taquicardia, hipotensión y efectos anti-colinérgicos.

Una sobredosis puede dar lugar a una prolongación del QT, convulsiones, estado epiléptico, rabdomiolisis, depresión respiratoria, retención urinaria, confusión, delirio y/o agitación, coma y muerte. Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave preexistente podrían presentar un mayor riesgo de efectos de sobredosis. (*ver sección Advertencias y Precauciones: Hipotensión ortostática*).

Tratamiento de la sobredosis

No existe un antídoto específico para quetiapina. En casos de signos graves, se debe considerar la posible implicancia de varios fármacos, recomendándose procedimientos de cuidados intensivos incluyendo el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea abierta que asegure la oxigenación y ventilación adecuadas y el control y apoyo del sistema cardiovascular.

En base a los reportes publicados, los pacientes con delirio y agitación y un claro síndrome anticolinérgico pueden ser tratados con fisostigmina, 1-2 mg (bajo control de ECG continuo). Esto no está recomendado como tratamiento estándar, debido al potencial efecto negativo de la fisostigmina sobre la conductividad cardíaca. Se puede usar la fisostigmina si no hay aberraciones en el ECG. No use fisostigmina en caso de arritmias, cualquier grado de bloqueo cardíaco o ampliación del QRS.

Si bien no se ha investigado la prevención de la absorción en la sobredosis, el lavado gástrico puede estar indicado en intoxicaciones graves y si fuera posible realizarlo en una hora tras la ingestión. Se debe considerar la administración de carbón activado.

En casos de sobredosis de quetiapina, se debe tratar la hipotensión resistente con las medidas apropiadas, tales como fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos. Se debe evitar la epinefrina y dopamina, ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el marco de un bloqueo alfa inducido por quetiapina.

Se debe mantener una estrecha supervisión y control médico hasta la recuperación del paciente.

En caso de sobredosis con quetiapina de liberación prolongada, se produce un pico de sedación y un pulso máximo retardados y una recuperación prolongada en comparación con la sobredosis de quetiapina IR

En caso de una sobredosis de quetiapina de liberación prolongada, se reportó formación gástrica de bezoar y se recomienda un lineamiento de tratamiento adicional para el paciente. El lavaje gástrico de rutina puede no ser eficaz en la extracción de bezoar debido a la consistencia tipo goma de la masa.

La extracción endoscópica de farmacobezoar se realizó con éxito en algunos casos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

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

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

PRESENTACIONES:

Etiasel XR® 50: Envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

Etiasel XR® 150: Envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

Etiasel XR® 200: Envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

Etiasel XR® 300: Envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

Etiasel XR® 400: Envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Conservar por debajo de 30°C.

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

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

Elaborado en: Astrazeneca Pharmaceuticals LP, 587 Old Blatimore Pike, Newark, Delaware, 19702, Estados Unidos de Norteamérica

Acondicionamiento en: Astrazeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire SK10 2 NA, Reino Unido

Importado y distribuido en **Argentina** por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires - Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.730. Director Técnico: Julián Fiori - Farmacéutico.

Etiasel XR® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:

Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-89271783 PROSP COMP REC LIB PRON

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.09.27 20:42:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.27 20:42:08 -03:00

I

PROYECTO DE PROSPECTO (Información para el paciente)

Etiasel® 25 Etiasel® 100 Etiasel® 200 Etiasel® 300
Quetiapina 25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Estadounidense

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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo de a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Etiasel®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar **Etiasel®**
3. Cómo tomar **Etiasel®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **Etiasel®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Etiasel® y para qué se utiliza

Etiasel® corresponde a un grupo de medicamentos denominados antipsicóticos. **Etiasel®** puede usarse para tratar la esquizofrenia, una enfermedad con síntomas, tales como alucinaciones (p. ej. voces inexplicables, pensamientos raros y aterradores, cambios en el comportamiento, sensación de soledad y confusión).

Etiasel® también puede usarse para tratar personas con Trastorno Bipolar, ya sea en un estado maníaco o deprimido. En un estado maníaco, las personas pueden notar que son más habladoras y tienen una euforia de pensamientos o ideas por lo que se sienten "elevadas" o excitadas. También pueden sentirse inusualmente irritables. En un estado de depresión, los pacientes con esta condición pueden sentirse tristes o deprimidos, sentirse culpables, faltos de energía, perder el apetito y/o no poder dormir.

Su médico puede continuar recetándole **Etiasel®** incluso cuando usted se siente mejor para evitar que sus síntomas regresen.

Puede serle de ayuda decirle a un amigo o familiar que usted padece estos síntomas, y solicitarles que lean este prospecto. Puede pedirles que le digan si ellos piensan que sus síntomas están empeorando, o si están preocupados por algún otro cambio en su comportamiento.

2. Qué necesita saber antes de tomar Etiasel®

No tome Etiasel®:

- si alguna vez ha tenido una reacción alérgica a **Etiasel®** o a alguno de sus ingredientes

Tenga especial cuidado con Etiasel®:

- si es hospitalizado informe al personal médico que está tomando **Etiasel®**

Informe a su médico:

- si padece algún problema de salud
- si padece de presión baja o alta o ha tenido un accidente cerebrovascular
- si usted o un miembro de su familia tiene antecedentes de algún problema relacionado con la forma en que late el corazón o antecedentes de problemas cardíacos o si está tomando algún medicamento que pudiera influir en la forma en que late su corazón
- si padece problemas hepáticos
- si usted sabe que ha tenido un recuento bajo de glóbulos blancos en el pasado que pudiera o no haber sido causados por otros medicamentos
- si ha tenido convulsiones
- si tiene o ha tenido una afección en la que deja de respirar por períodos breves durante su sueño nocturno normal (denominado “apnea del sueño”) y está tomando medicamentos que disminuyen la actividad normal del cerebro (“depresor”)
- si tiene o ha tenido una condición en la que no puede vaciar su vejiga completamente (retención urinaria), tiene una próstata agrandada, un bloque en sus intestinos o presión aumentada dentro de su ojo. Estas afecciones son causadas a veces por medicamentos (denominados “anticolinérgicos”) que afectan la forma en que funcionan las células nerviosas para tratar ciertas afecciones médicas
- si tiene antecedentes de alcohol o abuso de fármacos

Informe su médico de inmediato o asista al hospital más cercano si alguno de los siguientes eventos le ocurren (también se describen en “Posibles Efectos Adversos” en la sección a continuación).

- Una combinación de fiebre, somnolencia muy marcada, rigidez muscular, aumento marcado en la presión arterial o latidos del corazón y conciencia reducida (un trastorno denominado “síndrome neuroléptico maligno”)
- Convulsiones
- Priapismo (erección de larga duración y dolorosa)
- Movimientos involuntarios, principalmente en su cara o lengua (Disquinesia tardía)

Informe a su médico lo antes posible si presenta:

- Fiebre, síntomas parecidos a los de la gripe, dolor de garganta o cualquier otra infección, ya que podría ser el resultado de un recuento muy bajo de glóbulos blancos, que podría requerir la discontinuación de **Etiasel®** y/o la administración de un tratamiento.
- Constipación junto con dolor abdominal persistente, o constipación que no ha respondido al tratamiento, ya que puede dar lugar a una obstrucción intestinal más grave.

En estudios clínicos con **Etiasel®**, y otros medicamentos de este tipo, se ha reportado un riesgo elevado de muerte en pacientes ancianos con demencia y trastornos del comportamiento. **Etiasel®** no está aprobado para este uso.

Etiasel® no está aprobado para niños y adolescentes menores de 18 años de edad con Depresión Bipolar.

En estudios clínicos con **Etiasel®**, se observaron aumentos de glucosa en sangre (azúcar) e hiperglucemia (azúcar en sangre elevada). Además, se reportaron casos ocasionales de diabetes. Si está en riesgo de diabetes (p. ej. antecedentes familiares de diabetes, azúcar en sangre elevado durante el embarazo) debe consultar con su médico. Si ya tiene diabetes, debe ser controlado en caso de empeoramiento de su diabetes.

Se reportó pancreatitis (inflamación del páncreas) en algunos pacientes. Muchos de estos pacientes también presentaban factores que se conocen como asociados con la pancreatitis, tales como niveles aumentados de triglicéridos (una sustancia grasosa en la sangre), cálculos biliares y consumo de alcohol.

Se reportó cardiomiopatía (debilitamiento del músculo cardíaco) y miocarditis (inflamación del corazón) en algunos pacientes, se desconoce si el tratamiento con **Etiasel®** está relacionado con estos problemas.

Pensamientos de suicidio y empeoramiento de su depresión y otras enfermedades mentales

Si está deprimido y/o padece otras enfermedades mentales, usted puede tener pensamientos de dañarse o suicidarse. Esto puede aumentar al iniciar el tratamiento, ya que estos medicamentos tardan en hacer efecto, generalmente dos semanas pero algunas veces más.

Usted puede probablemente pensar esto si:

- Usted ha tenido previamente pensamientos sobre suicidarse o dañarse.
- Usted es un niño, adolescente o adulto joven. La información de ensayos clínicos demostraron un riesgo aumentado de pensamientos suicidas y/o comportamiento suicida en niños, adolescentes o adultos jóvenes menores a 25 años de edad con afecciones psiquiátricas que fueron tratados con un antidepresivo.

Si en algún momento piensa en hacerse daño o suicidarse, consulte a su médico o asista a un hospital de inmediato.

Puede serle de ayuda decirle a un familiar o amigo cercano que está deprimido o padece otras enfermedades mentales, y pedirles que lean este prospecto. Puede pedirles que le digan si piensan que su depresión o enfermedad mental está empeorando, o si ellos están preocupados en su comportamiento.

Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs)

Reacciones adversas cutáneas graves incluyen síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que pueden ser con amenaza de vida se reportaron con el uso de este medicamento. Estas erupciones cutáneas graves pueden evolucionar formando ampollas o descamación cutánea y suelen acompañarse frecuentemente por síntomas similares a los de la gripe, anormalidades en la sangre (aumento en un tipo de glóbulos blancos que a veces se observan en reacciones alérgicas) y glándulas hinchadas (nódulos de ganglios aumentados).

Deje de tomar **Etiasel®** si desarrolla estos síntomas y consulte a su médico o busque atención médica de inmediato.

Tomar Etiasel® con alimentos y bebidas

Si bebe alcohol, por favor infórmeselo a su médico antes de iniciar el tratamiento con **Etiasel®**.

Embarazo y lactancia

Antes de tomar **Etiasel®**, informe a su médico si está embarazada, intenta quedar embarazada o está en período de lactancia.

Los síntomas de retiro pueden producirse en bebés recién nacidos de madres que han usado **Etiasel®** durante el embarazo.

Conducir y usar máquinas

Sus comprimidos pueden hacerlo sentir somnoliento. Esto puede desaparecer mientras continúa tomando sus comprimidos. Incluso así, no debería conducir o usar máquinas hasta que sepa como influencias estos comprimidos.

Tomar otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, o por dejar de tomar, cualquier otro medicamento incluyendo aquellos que haya comprado. En particular, informe a su médico si está tomando o por dejar de tomar medicamentos para:

- ansiedad, depresión
- epilepsia (como fenitoína o carbamazepina)
- presión arterial alta
- Virus de Inmunodeficiencia Humana (inhibidores de la proteasa).

O si está tomando:

- barbitúricos (para el insomnio)
- un fármaco denominado tioridazina (un antipsicótico)
- medicamentos que influyen en la forma y en cuan lento late su corazón, por ejemplo, fármacos que pueden causar un desequilibrio en los electrolitos (niveles bajos de potasio o magnesio) como diuréticos (diuréticos) o ciertos antibióticos (fármacos para tratar infecciones)
- medicamentos que pueden causar constipación
- medicamentos (denominados “anticolinérgicos) que afectan la manera en que funcionan las células nerviosas para tratar ciertas afecciones médicas

Consulte a su médico si no está seguro. Informe a su médico si está tomando o está por discontinuar medicamentos para infección, por ejemplo:

- rifampicina (para tuberculosis)
- ketoconazol (para infecciones fúngicas)

- eritromicina (un antibiótico)

Por favor, tenga en cuenta que estas declaraciones también pueden aplicar a los productos usados algún tiempo atrás.

Por favor, informe a su médico/farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso aquellos no prescritos.

Efecto sobre la Detección de Fármacos en Orina

Si se le realiza una detección de fármacos en orina al tomar **Etiasel®** puede causar resultados positivos para la metadona o ciertos fármacos para depresión denominados antidepresivos tricíclicos (TCAs) cuando se utilizan algunos métodos de prueba, aunque no esté tomando metadona o TCAs. Se recomienda la confirmación de los resultados mediante pruebas más específicas.

3. Cómo tomar Etiasel®

Su médico decidirá cuántos comprimidos de **Etiasel®** debe tomar cada día. Siga las instrucciones de su médico sobre cuándo y cómo tomar sus comprimidos. Por favor, LEA EL RÓTULO en el envase. Esto también le indicará cuántos comprimidos tomar y cuándo. Consulte a su médico, enfermero o farmacéutico si no está seguro.

Los comprimidos de **Etiasel®** se presentan en diferentes tamaños, y cada tamaño es de diferente color. Por lo tanto, no se sorprenda si el color de sus comprimidos difieren de vez en cuando.

Trague los comprimidos enteros con agua.

No deje de tomar sus comprimidos incluso si se siente mejor, salvo que su médico se lo indique.

Si deja de tomar **Etiasel®** de forma abrupta puede experimentar náuseas, vómitos o insomnio.

Su médico puede ajustar su dosis diaria de **Etiasel®** entre 150 mg y 800 mg dependiendo de su enfermedad, edad o tratamiento individual y necesidades.

Si toma más Etiasel® del indicado

Si toma más que su dosis habitual, consulte a su médico o acuda al hospital más cercano de inmediato.

Ante la eventualidad de una sobredosis concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

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

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

Si olvida tomar una dosis

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto se acuerde. Luego tome la próxima dosis en el horario habitual. No tome una dosis doble.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, **Etiasel®** puede producir efectos adversos. El mismo efecto que ocurre en adultos también puede ocurrir en niños y adolescentes.

Informe a su médico si alguno de los siguientes efectos adversos lo molestan.

Los efectos adversos muy frecuentes (es probable que más de 10 cada 100 pacientes los padezcan):

- Mareo (puede causar caídas)
- Sensación de somnolencia (esto puede desaparecer mientras continúa tomando sus comprimidos) mientras continúa tomando sus comprimidos (puede causar caídas)
- Sequedad de boca
- Aumento de peso
- Síntomas de discontinuación (es decir, síntomas que ocurren al discontinuar **Etiasel®**) incluyen vómitos, mareo, náuseas, dolor de cabeza, diarrea, insomnio e irritabilidad. (Se recomienda un retiro gradual por un período de por lo menos 2 semanas).
- Puede presentar movimientos musculares anormales, incluyendo dificultad para iniciar movimientos musculares, temblores, inquietud o rigidez muscular sin dolor.

Efectos adversos frecuentes (es probable que 1 a 10 cada 100 paciente los padezcan):

- Latidos de corazón rápidos
- Sensación de que su corazón late frecuentemente, late rápidamente o saltos en los latidos del corazón
- Constipación
- Indigestión
- Sensación de debilidad
- Hinchazón de brazos o piernas
- Baja presión arterial al estar parado, que puede resultar en mareo o sensación de desmayo (puede causar caídas)

- Visión borrosa
- Sueños anormales y pesadillas
- Irritabilidad
- Sensación de más hambre
- Trastorno en el habla o lenguaje
- Falta de aire
- Vómitos (principalmente en ancianos)
- Fiebre

Efectos poco frecuentes (es probable que menos de 1 cada 100 los padezcan):

- Reacciones alérgicas que pueden incluir ronchas e inflamación de la piel
- Convulsiones
- Piernas inquietas (sensación de desagradable de las piernas)
- Dificultad para tragar
- Movimientos involuntarios, principalmente de su cara o lengua (Disquinesia Tardía)
- Desmayo Fainting (puede causar caídas)
- Congestión nasal
- Un latido más lento que lo normal que puede ocurrir al iniciar el tratamiento y que puede asociarse con presión arterial baja o desmayo
- Dificultad en orinar

Efectos adversos raros (es probable que menos de 1 cada 1000 pacientes los padezcan)

- Combinación de fiebre, somnolencia marcada, rigidez muscular, presión arterial o latidos del corazón marcados una conciencia reducida (un trastorno denominado “síndrome neuropléctico maligno”)
- Mujeres y hombres con mamas hinchadas o producción inesperada de leche
- Priapismo (erección dolorosa y duradera)

- Caminar, hablar, comer u otras actividades mientras está dormido
- Descenso de la temperatura corporal (hipotermia)
- Una combinación de fiebre, síntomas parecidos a la gripe, dolor de garganta y cualquier otra infección con un bajo recuento de glóbulos blancos, una afección denominada agranulocitosis.
- Una combinación de fiebre, síntomas parecidos a la gripe, somnolencia muy marcada, rigidez muscular, aumento marcado en la presión arterial o latidos del corazón y conciencia reducida (un trastorno denominado “síndrome neuroléptico maligno”)
- Obstrucción intestinal
- Inflamación del hígado con o sin ictericia (una decoloración amarillenta de la piel/palmas o blanco de sus ojos)

Efectos adversos muy raros (es probable que 1 cada 10000 pacientes los padezcan)

- Anafilaxis (forma grave de reacción alérgica, puede incluir dificultad grave para respirar y shock).

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles):

- Síndrome de retiro pueden ocurrir en bebés recién nacido de madres que usaron **Etiasel®** durante el embarazo
- Pueden ocurrir una combinación de erupción disseminada, temperatura corporal alta, anomalías en la sangre (elevación de la enzima hepática, aumento en un tipo de glóbulos blancos a veces observado en reacciones alérgicas) y nódulos linfáticos agrandados (una condición denominada “reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos”) pueden ocurrir

Consulta a su médico si presenta alguno de los efectos adversos antes mencionados.

Los siguientes efectos adversos también pueden ocurrir con **Etiasel®**, y pueden observarse cuando se realiza un análisis de sangre:

- Disminución en la cantidad de glóbulos blancos. Estos cambios desaparecerán normalmente cuando se discontinúa el tratamiento con **Etiasel®**.
- Disminución en la cantidad de glóbulos rojos. Estas son las células que transportan oxígeno por el todo el cuerpo. Estos cambios desaparecerán normalmente cuando se discontinúa el tratamiento con **Etiasel®**.

- Aumento en la cantidad de eosinófilos. Estos un tipo de glóbulo blanco a veces observados en reacciones alérgicas.
- “Trombocitopenia”, una disminución en las plaquetas, que son las células que lo ayudan a detener el sangrado cuando se corta.
- Aumento en la cantidad de enzimas hepáticas. Estos cambios desaparecerán normalmente cuando se discontinúa el tratamiento de **Etiasel®**.
- Cambios en la cantidad de sustancias grasas (niveles de lípidos tales como triglicéridos y colesterol) en sangre.
- Aumento en la cantidad de “creatina fosfoquinasa”, una sustancia en los músculos.
- Aumento en la cantidad de azúcar (glucosa) en sangre.
- Aumento en la cantidad de la prolactina hormonal en sangre. Raramente puede dar lugar a:
 - Hombres y mujeres con mamas inflamadas y producción inesperada de leche.
 - Mujeres que no presentan períodos mensuales o períodos irregulares.
- Cambios en la cantidad de hormonas tiroideas en su sangre. Estos cambios generalmente no afectan cómo se siente.

Niños y adolescentes (10 a 17 años de edad)

Los efectos adversos ocurrieron en ensayos clínicos de **Etiasel®** en niños y adolescentes (10 a 17 años de edad). Informe a su médico si alguno de los siguientes efectos adversos lo molestan:

Efectos adversos muy frecuentes (es probable que 10 cada 100 pacientes los padezcan):

- Aumento en la presión arterial.
- Aumento en la cantidad de prolactina hormonal en la sangre. Raramente puede dar lugar a:
 - Niños y niñas con inflamación de mamas y producción inesperada de leche.
 - Niñas que no presentan período mensual o períodos irregulares.

- Sensación de más hambre
- Vómitos

Efectos adversos frecuentes (es probable que 1 a 10 cada 100 pacientes los padezcan):

- Congestión nasal
- Desmayo (puede causar caídas)

Si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, por favor informe a su médico o farmacéutico lo antes posible.

Reporte de efectos adversos

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

5. Cómo conservar Etiasel®

Conservar sus comprimidos de **Etiasel®** fuera del alcance y vista de los niños. Sus comprimidos pueden dañarlos.

No conservar por arriba de los 30°C.

Los medicamentos no deben desecharse por el desagote o desechos domésticos. Consulte a su farmacéutico como eliminar los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas lo ayudarán a proteger el medio ambiente.

No tome sus comprimidos después de la fecha de vencimiento que figura en el envase. Devuelva todos los comprimidos vencidos a su farmacéutico.

6. Contenido del envase e información adicional

Que contiene Etiasel®:

Cada comprimido recubierto de **Etiasel® 25 mg** contiene: 25 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina). Excipientes: Núcleo: Povidona; Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato; Celulosa microcristalina; Almidón glicolato de sodio Tipo A; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio. Recubrimiento: Hipromelosa 2910; Macrogol 400 Dióxido de titanio (E171); Óxido de hierro amarillo (E172); Óxido de hierro rojo (E172). Cada comprimido recubierto de **Etiasel® 100 mg** contiene: 100 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina). Excipientes: Núcleo: Povidona; Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato; Celulosa microcristalina; Almidón glicolato de sodio Tipo A; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio. Recubrimiento: Hipromelosa 2910; Macrogol 400 Dióxido de titanio (E171); Óxido de hierro amarillo (E172).

Cada comprimido recubierto de **Etiasel® 200 mg** contiene: 200 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina). Excipientes: Núcleo: Povidona; Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato; Celulosa microcristalina; Almidón glicolato de sodio Tipo A; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio. Recubrimiento: Hipromelosa 2910; Macrogol 400 Dióxido de titanio (E171).

Cada comprimido recubierto de **Etiasel® 300 mg** contiene: 300 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina). Excipientes: Núcleo: Povidona; Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato; Celulosa microcristalina; Almidón glicolato de sodio Tipo A; Lactosa monohidrato; Estearato de magnesio. Recubrimiento: Hipromelosa 2910; Macrogol 400 Dióxido de titanio (E171).

Presentaciones de Etiasel®:

Etiasel® 25: Envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

Etiasel® 100: Envases conteniendo 10, 20, 30, 50, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Etiasel® 200: Envases conteniendo 10, 20, 30, 50, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Etiasel® 300: Envases conteniendo 10, 20, 30, 50, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

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

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

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

Elaborado en: Astrazeneca Pharmaceuticals LP, 587 Old Blatimore Pike, Newark, Delaware, 19702, Estados Unidos de Norteamérica

Acondicionamiento en: Astrazeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire SK10 2 NA, Reino Unido

Importado y distribuido en **Argentina** por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires - Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.730. Director Técnico: Julián Fiori - Farmacéutico.

Etiasel® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-89271783 INF PTE COMP REC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.09.27 20:41:29 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.27 20:41:30 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO
(Información para el paciente)**

**Etiasel XR® 50, Etiasel XR® 150, Etiasel XR® 200, Etiasel XR® 300, Etiasel XR®
400**
Quetiapina 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Estadounidense

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

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo dé a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es **Etiasel XR®** y para qué se utiliza?
2. Qué necesita saber antes de tomar **Etiasel XR®**
3. Cómo tomar **Etiasel XR®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **Etiasel XR®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es Etiasel XR® y para qué se utiliza?

Etiasel XR® contiene una sustancia denominada quetiapina. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados antipsicóticos. **Etiasel XR®** se puede utilizar para tratar varias enfermedades, tales como:

- Depresión bipolar y episodios depresivos mayores en el trastorno depresivo mayor: cuando usted se siente triste. Puede encontrar que se siente deprimido, se siente culpable, falta de energía, pierde el apetito o no puede dormir.
- Manía: puede sentirse muy excitado, eufórico, agitado, entusiasta o hiperactivo o presentar poco juicio lo que incluye estar agresivo o violento.
- Esquizofrenia: puede oír o sentir cosas que no están ahí, creer cosas que no son verdad o sentirse anormalmente desconfiado, ansioso, confuso, culpable, tenso o deprimido.

Cuando se esté tomando **Etiasel XR®** para tratar los episodios depresivos mayores en el trastorno depresivo mayor, este se tomará añadido a otro medicamento que se esté usando para tratar esta enfermedad.

Su médico puede continuar recetándole **Etiasel XR®** incluso cuando usted se encuentre mejor

2. Qué necesita saber antes de tomar **Etiasel XR®**

No tome **Etiasel XR®**:

- si es alérgico a quetiapina o a alguno de los demás ingredientes de este medicamento (mencionados en la sección 6)
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
 - Algunos medicamentos para el VIH
 - Medicamentos de tipo azol (para las infecciones fúngicas)
 - Eritromicina o claritromicina (para infecciones)
 - Nefazodona (para depresión).

Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar **Etiasel XR®**.

Advertencias y Precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar **Etiasel XR®**:

- si usted, o algún familiar, tiene o ha tenido algún problema de corazón, por ejemplo, problemas en el ritmo del corazón, debilitamiento del músculo del corazón o inflamación del corazón o si está tomando cualquier medicamento que pueda afectar al latido de su corazón.
- si tiene la presión arterial baja.
- si ha tenido un accidente cerebrovascular, especialmente si es anciano.
- si tiene problemas de hígado.
- si alguna vez ha presentado un ataque epiléptico (convulsión).
- si padece diabetes o está en riesgo de padecer diabetes. Si es así, su médico podría controlar sus niveles de azúcar en sangre mientras esté tomando **Etiasel XR®**.
- si sabe que ha tenido niveles bajos de glóbulos blancos en el pasado (los cuales pueden o no haber sido causados por otros medicamentos).
- si es una persona de edad avanzada con demencia (pérdida de función cerebral). Si es así, no debe tomar **Etiasel XR®** porque el grupo de medicamentos al que pertenece **Etiasel XR®** puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular, o en algunos casos el riesgo de muerte, en estas personas con demencia.
- si es una persona de edad avanzada con enfermedad de Parkinson/parkinsonismo.
- si usted o algún familiar tiene antecedentes de coágulos en la sangre, ya que medicamentos como éstos se han asociado con la formación de coágulos en la sangre.
- si tiene o ha tenido una afección en la que su respiración se interrumpe por cortos periodos de tiempo durante el sueño nocturno normal (llamada “apnea del sueño”) y está tomando medicamentos que disminuyen la actividad normal del cerebro (“depresores”).
- si tiene o ha tenido una afección en la que no puede vaciar completamente su vejiga (retención urinaria), tiene la próstata agrandada, una obstrucción en su intestino o presión elevada en el interior de su ojo. Estas afecciones pueden ser causadas en ocasiones por medicamentos (llamados “anticolinérgicos”) que

afectan la forma en la que funcionan las células nerviosas, para tratar ciertas condiciones médicas.

- si tiene antecedentes de abuso del alcohol o de las drogas.

Informe a su médico de inmediato si después de tomar **Etiasel XR®** experimenta algo de lo que se menciona a continuación:

- Una combinación de fiebre, rigidez muscular intensa, sudoración o una disminución del nivel de consciencia (un trastorno denominado “síndrome neuroléptico maligno”). Puede ser necesario un tratamiento médico inmediato.
- Movimientos incontrolados, principalmente de su cara o lengua.
- Mareo o se siente muy somnoliento. Esto puede aumentar el riesgo de lesiones accidentales (caídas) en pacientes ancianos.
- Ataques epilépticos (convulsiones).
- Una erección de larga duración y dolorosa (priapismo)

Estas afecciones pueden ser causadas por este tipo de medicamento.

Informe a su médico tan pronto como sea posible si usted tiene:

- Fiebre, síntomas similares a la gripe, dolor de garganta, o cualquier otra infección, ya que podría ser consecuencia de un recuento muy bajo de células blancas sanguíneas y requerir una discontinuación de **Etiasel XR®** y/o un tratamiento adicional.
- Constipación junto con dolor abdominal persistente o constipación que no ha respondido a un tratamiento, ya que podría producir un bloqueo más grave del intestino.
- Pensamientos de suicidio y empeoramiento de su depresión

Si está deprimido, algunas veces puede pensar en hacerse daño o suicidarse. Esto puede aumentar al principio de comenzar el tratamiento, ya que todos estos medicamentos tardan tiempo en hacer efecto, generalmente alrededor de dos semanas, pero a veces más. Estos pensamientos pueden también aumentar si deja de tomar bruscamente su medicación. Puede ser más probable que piense así si es un adulto joven. La información de los ensayos clínicos ha demostrado un aumento en el riesgo de pensamientos de suicidio y/o comportamiento suicida en adultos jóvenes menores de 25 años con depresión.

Si en algún momento piensa en hacerse daño o suicidarse, informe a su médico o acuda a un hospital de inmediato. Puede serle de ayuda decirle a un familiar o amigo que está deprimido, y solicitarles que lean este prospecto. Puede pedirles que le digan si ellos piensan que sus síntomas de depresión están empeorando, o si están preocupados por cambios en su comportamiento.

Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs)

Las reacciones adversas cutáneas graves (SCARs) que pueden ser con amenaza de vida o mortales han sido reportadas muy raramente con el tratamiento de este medicamento. Estas se manifiestan frecuentemente por:

- Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), una erupción diseminada con ampollas y descamación cutánea, particularmente durante la boca, nariz, ojos y genitales
- Necrólisis epidérmica tóxica (TEN), una causa más severa de causar descamación extensiva de la piel
- Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) consisten de síntomas similares a los de la gripe con erupción, fiebre, glándulas hinchadas y resultados anormales de análisis de sangre (incluyendo aumento de glóbulos blancos (eosinofilia) y enzimas hepáticas)

Deje de tomar **Etiasel XR®** si desarrolla estos síntomas y consulte a su médico o busque atención médica de inmediato.

Aumento de peso

Se observó aumento de peso en pacientes que toman **Etiasel XR®**. Usted y su médico deben chequear su peso regularmente.

Niños y adolescentes

Etiasel XR® no es para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Etiasel XR®

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o tiene que tomar algún medicamento.

No tome **Etiasel XR®** si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Algunos medicamentos para el VIH.
- Medicamentos de tipo azol (para infecciones fúngicas).
- Eritromicina o claritromicina (para infecciones).
- Nefazodona (para depresión).

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos para la epilepsia (como fenitoína o carbamazepina).
- Medicamentos para la presión arterial alta.
- Barbitúricos (para la dificultad en dormirse).
- Tioridazina o litio (otro medicamento antipsicótico).
- Medicamentos que afecten al latido de su corazón, por ejemplo, medicamentos que pueden causar un desequilibrio en los electrolitos (niveles bajos de potasio o magnesio) tales como diuréticos o ciertos antibióticos (medicamentos para tratar infecciones).
- Medicamentos que pueden causar constipación.
- Medicamentos (denominados “anticolinérgicos”) que afectan a la forma en la que funcionan las células nerviosas, para tratar ciertas condiciones médicas

Antes de dejar alguno de sus medicamentos, primero informe a su médico.

Toma de Etiasel XR® con alimentos, bebidas y alcohol

- **Etiasel XR®** puede ser afectado por los alimentos, por lo tanto, debe tomar sus comprimidos al menos una hora antes de una comida o antes de la hora de acostarse.
- Tenga cuidado con la cantidad de alcohol que ingiera. Esto es debido a que el efecto combinado de **Etiasel XR®** y alcohol puede adormecerlo.
- No tome jugo de pomelo mientras esté tomando **Etiasel XR®**. Puede afectar a la forma en la que el medicamento actúa.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No debe tomar **Etiasel XR®** durante el embarazo salvo que lo haya consultado a su médico. No debe usar **Etiasel XR®** si está en período de lactancia.

Los siguientes síntomas, que pueden representar un síndrome de abstinencia, pueden presentarse en bebés recién nacidos de madres que han usado **Etiasel XR®** en el último trimestre (últimos tres meses de su embarazo): temblor, rigidez muscular y/o debilidad, somnolencia, agitación, problemas para respirar, y dificultad en la alimentación. Si su bebé desarrolla alguno de estos síntomas puede ser necesario que contacte a su médico.

Conducir y usar máquinas

Sus comprimidos pueden hacer que usted se sienta somnoliento. No conduzca ni use herramientas o máquinas hasta que usted sepa cómo le afectan los comprimidos.

Etiasel XR® contiene lactosa

Etiasel XR® contiene lactosa que es un tipo de azúcar. Si su médico le ha dicho que tiene una intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Etiasel XR® contiene sodio

Etiasel XR® 50 mg comprimidos de liberación prolongada, **Etiasel XR®** 150 mg comprimidos de liberación prolongada y **Etiasel XR®** 200 mg comprimidos de liberación prolongada contienen más de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; por lo tanto, es esencialmente "libre de sodio".

Etiasel XR® 300 mg comprimidos de liberación prolongada y **Etiasel XR®** 400 mg comprimidos de liberación prolongada contienen 27 mg de sodio (componente principal de la sal de cocina/mesa) en cada comprimido. Esto es equivalente a 1,35% de la ingesta dietaria diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Efecto sobre la Detección de Fármacos en Orina

Si se le realiza una detección de fármacos en orina al tomar **Etiasel XR®** puede arrojar resultados positivos para la metadona o ciertos fármacos para depresión denominados antidepresivos tricíclicos (TCAs) cuando se utilizan algunos métodos de prueba, aunque no esté tomando metadona o TCAs. Si esto ocurre, se puede realizar una prueba más específica.

3. Cómo tomar Etiasel XR®

Tome siempre este medicamento exactamente como se lo indicó su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro.

Su médico decidirá su dosis inicial. La dosis de mantenimiento (dosis diaria) dependerá de su enfermedad y de sus necesidades, pero generalmente será entre 150 mg y 800 mg.

- Tomará sus comprimidos una vez al día.
- No parta, ni mastique ni triture los comprimidos.
- Trague sus comprimidos enteros con agua.
- Tome sus comprimidos sin alimentos (por lo menos una hora antes de una comida o al acostarse, su médico le indicará cuándo).
- No tome jugo de pomelo mientras esté tomando **Etiasel XR®**. Puede afectar la forma en la que el medicamento actúa.
- No deje de tomar sus comprimidos incluso si se siente mejor, salvo que su médico se lo diga.

Problemas de hígado

Si tiene problemas de hígado su médico puede cambiar su dosis.

Ancianos

Si es anciano su médico puede cambiar su dosis.

Uso en niños y adolescentes

Etiasel XR® no debe ser usado por niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Si toma más Etiasel XR® del que debiera

Si toma más **Etiasel XR®** del que le ha recetado su médico, puede sentirse somnoliento, sentirse mareado y experimentar latidos cardíacos anormales. Contacte de inmediato a su médico u hospital más cercano. Mantenga consigo los comprimidos de **Etiasel XR®**.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

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

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

Si olvidó tomar Etiasel XR®

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Si está muy próximo el momento de tomar la siguiente dosis, espere hasta entonces. No tome una dosis doble para compensar el comprimido olvidado.

Si interrumpe el tratamiento con Etiasel XR®

Si deja de tomar **Etiasel XR®** de forma brusca, puede ser incapaz de dormir (insomnio), puede sentir náuseas, o puede experimentar dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareo o irritabilidad. Su médico puede sugerirle reducir la dosis de forma gradual antes de interrumpir el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este puede causar efectos adversos, aunque no todos los experimenten.

Muy frecuente: puede afectar más de 1 cada 10 personas

- Mareo (puede causar caídas), dolor de cabeza, sequedad de boca.
- Sensación de somnolencia (que puede desaparecer con el tiempo, a medida que siga tomando **Etiasel XR®**) (podría causar caídas).
- Síntomas de discontinuación (síntomas que se producen cuando usted deja de tomar **Etiasel XR®**) incluyen no ser capaz de dormir (insomnio), sentir náuseas, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, mareo, e irritabilidad. Se aconseja una retirada gradual durante un período de por lo menos 1 a 2 semanas.
- Aumento de peso.
- Movimientos musculares anormales. Estos incluyen dificultad para iniciar movimientos musculares, temblores, sensación de inquietud o rigidez muscular sin dolor.
- Cambios en la cantidad de ciertas grasas (triglicéridos y colesterol total).

Frecuente: puede afectar hasta 1 cada 10 personas

- Latido cardíaco rápido.
- Sensación de que su corazón late frecuentemente, late rápidamente o saltos en los latidos del corazón.
- Constipación, malestar estomacal (indigestión).

- Sensación de debilidad.
- Hinchazón de brazos o piernas.
- Presión arterial baja cuando se está de pie. Esto puede hacer que se sienta mareado o se desmaye (puede causar caídas).
- Aumento de los niveles de azúcar en sangre.
- Visión borrosa.
- Sueños anormales y pesadillas.
- Sensación de más hambre.
- Sentirse irritado.
- Trastorno en el habla y lenguaje.
- Pensamientos de suicidio y empeoramiento de su depresión.
- Falta de aire.
- Vómitos (especialmente en ancianos).
- Fiebre.
- Cambios en la cantidad de hormonas tiroideas en sangre.
- Disminución del número de ciertos tipos de células en sangre.
- Aumentos de la cantidad de enzimas hepáticas medidas en sangre.
- Aumentos de la cantidad de hormona prolactina en sangre. Los aumentos en la hormona prolactina podrían en casos raros dar lugar a lo siguiente:
 - Hombres y mujeres con mamas inflamadas y producción inesperada de leche.
 - Mujeres que no presentan períodos mensuales o períodos irregulares.

Poco frecuente: puede afectar hasta 1 cada 100 personas

- Ataques epilépticos o convulsiones.
- Reacciones alérgicas que pueden incluir ronchas abultadas (habones), hinchazón de la piel e hinchazón alrededor de la boca.

- Sensaciones desagradables en las piernas (también denominado síndrome de piernas inquietas).
- Dificultad al tragar.
- Movimientos incontrolados, principalmente de su cara o lengua.
- Disfunción sexual.
- Diabetes.
- Cambio en la actividad eléctrica del corazón visto en el ECG (prolongación del QT).
- Frecuencia cardíaca más lenta que la frecuencia normal que puede ocurrir al inicio del tratamiento y que puede estar asociada a presión sanguínea baja y desmayos.
- Dificultad para orinar.
- Desmayo (puede causar caídas).
- Congestión nasal
- Disminución en la cantidad de glóbulos rojos en sangre.
- Disminución en la cantidad de sodio en sangre.
- Empeoramiento de la diabetes pre-existente.

Raros: pueden afectar hasta 1 cada 1000 personas

- Una combinación de temperatura alta (fiebre), sudoración, rigidez muscular, sentirse muy somnoliento o mareado (un trastorno denominado “síndrome neuroléptico maligno”).
- Color amarillento en la piel y ojos (ictericia).
- Inflamación del hígado (hepatitis).
- Erección de larga duración y dolorosa (priapismo).
- Hinchazón de las mamas y producción inesperada de leche (galactorrea).
- Trastorno menstrual.
- Coágulos de sangre en las venas especialmente en las piernas (los síntomas incluyen hinchazón, dolor y enrojecimiento en la pierna), que pueden circular por

los vasos sanguíneos hasta los pulmones causando dolor de pecho y dificultad para respirar. Si observa alguno de estos síntomas busque asistencia médica de inmediato.

- Caminar, hablar, comer u otras actividades mientras usted está dormido.
- Disminución de la temperatura corporal (hipotermia).
- Inflamación del páncreas.
- Una condición (denominada “síndrome metabólico”) donde puede sufrir una combinación de 3 o más de los siguientes efectos: aumento de la grasa alrededor de su abdomen, descenso del “colesterol bueno” (HDL-C), aumento de un tipo de grasas en sangre llamadas triglicéridos, aumento de la presión sanguínea y aumento de su azúcar en sangre.
- Una combinación de fiebre, síntomas similares a la gripe, dolor de garganta, o cualquier otra infección con un recuento de glóbulos blancos muy bajo, estado que se denomina agranulocitosis.
- Obstrucción intestinal.
- Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre (una sustancia de los músculos).

Muy raros: pueden afectar hasta 1 cada 10000 personas

- Erupción grave, ampollas, o manchas rojas en la piel.
- Reacción alérgica grave (denominada anafilaxia) que puede causar dificultad para respirar o shock.
- Hinchazón rápida de la piel, generalmente alrededor de los ojos, labios y garganta (angioedema).
- Una condición grave de ampollas en la piel, boca, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson). Ver sección 2.
- Secreción inapropiada de una hormona que controla el volumen de orina.
- Rotura de las fibras musculares y dolor en los músculos (rabdomiolisis).

No conocidos: la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles

- Erupciones en la piel con manchas rojas irregulares (eritema multiforme).

- Reacción alérgica repentina y grave con síntomas como fiebre y ampollas en la piel y descamación de la piel (Necrólisis epidérmica tóxica). Ver sección 2.
- Reacción farmacológica con síntomas sistémicos (DRESS) consiste en síntomas similares a los de la gripe como una erupción, fiebre, glándulas hinchadas, y resultados anormales de análisis de sangre (incluyendo aumento de glóbulos blancos (eosinofilia) y enzimas hepáticas). Ver sección 2.
- Se pueden producir síntomas de abstinencia en recién nacidos de madres que hayan usado **Etiasel XR®** durante su embarazo.
- Ictus

La clase de medicamentos a los que pertenece **Etiasel XR®** puede causar problemas en el ritmo cardíaco que pueden ser graves y en casos severos podrían ser fatales.

Algunos efectos adversos se observan solamente cuando se realiza un análisis de sangre. Estos incluyen cambios en la cantidad de ciertas grasas (triglicéridos y colesterol total) o azúcar en la sangre, cambios en la cantidad de hormonas tiroideas en su sangre, aumento de las enzimas hepáticas, disminución en el número de ciertos tipos de células en sangre, disminución en la cantidad de glóbulos rojos, aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre (una sustancia en los músculos), disminución en la cantidad de sodio en sangre, y aumento en la cantidad de sodio en sangre, y aumento en la cantidad de hormona prolactina en sangre. El aumento en la hormona prolactina puede casos raros dar lugar a lo siguiente:

- Hombres y mujeres con mamas inflamadas y producción inesperada de leche.
- Mujeres que no presentan períodos mensuales o períodos irregulares.

Su médico puede pedirle que se haga análisis de sangre de vez en cuando.

Efectos adversos adicionales en niños y adolescentes

Los mismos efectos adversos que pueden ocurrir en adultos también pueden ocurrir en niños y adolescentes.

Los siguientes efectos adversos han sido observados a menudo en niños y adolescentes o y no han sido observados en adultos:

Muy frecuente: puede afectar más de 1 cada 10 personas

- Aumento en la cantidad de una hormona denominada prolactina, en la sangre. Aumento en la hormona prolactina puede en casos raros, dar lugar a lo siguiente:
 - Tanto en niños como en niñas tener hinchazón de las mamas y producción inesperada de leche.

- En las niñas no tener el período menstrual o tener períodos irregulares.
- Aumento de apetito.
- Vómitos.
- Movimientos musculares anormales. Estos incluyen dificultad para iniciar movimientos musculares, temblores, sensación de inquietud o rigidez muscular sin dolor.
- Aumento en la presión arterial.

Frecuente: puede afectar hasta 1 cada 10 personas

- Sensación de debilidad, desmayo (puede causar caídas)
- Congestión nasal.
- Sentirse irritado

Reporte de efectos adversos

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

5. Cómo conservar Etiasel XR®

Conservar por debajo de 30 °C.

Mantener este medicamento fuera de la vista y alcance de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de vencimiento que consta en el envase (VEN).

Etiasel XR® no requiere condiciones especiales de conservación.

6. Contenido del envase e información adicional

Contenido de Etiasel XR®

- El principio activo es quetiapina. Los comprimidos de **Etiasel XR®** contienen 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg ó 400 mg de quetiapina (como fumarato de quetiapina).
- Los otros ingredientes son:
 Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, citrato de sodio, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, hipromelosa.
 Recubrimiento del comprimido: hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio (E171).
 Los comprimidos de 50 mg, 200 mg y 300 mg también contienen óxido de hierro amarillo (E172) y los comprimidos de 50 mg contienen óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto de Etiasel XR® y contenido del envase

Todos los comprimidos de liberación prolongada tienen forma de cápsula y están marcados con XR y la concentración. Los comprimidos de 50 mg son de color durazno; los comprimidos de 150 mg son de color blanco; los comprimidos de 200 mg son de color amarillo; los comprimidos de 300 mg son de color amarillo pálido y los comprimidos de 400 mg son de color blanco.

Presentaciones: envases conteniendo 10,20,30,50 y 60 comprimidos.

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

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Elaborado en: Astrazeneca Pharmaceuticals LP, 587 Old Blatimore Pike, Newark, Delaware, 19702, Estados Unidos de Norteamérica

Acondicionamiento en: Astrazeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire SK10 2 NA, Reino Unido

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires - Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.730. Director Técnico: Julián Fiori - Farmacéutico.

Etiasel XR® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-89271783 INF PTE COMP REC LIB PRON

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.09.27 20:40:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.27 20:40:41 -03:00