



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

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

DISPOSICIÓN N° 6204

BUENOS AIRES, 08 OCT 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014662-10-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ETIASSEL 25 – 100 – 200 – 300 / QUETIAPINA (COMO QUETIAPINA FUMARATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25mg 100mg, 200mg, 300mg; 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.

57
Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 481 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

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

DISPOSICIÓN N° 6204

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ETIASSEL 25 - 100 - 200 - 300 / QUETIAPINA (COMO QUETIAPINA FUMARATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25mg 100mg, 200mg, 300mg, aprobada por Certificado N° 54.730 y Disposición N° 5603/08, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 85 a 110, 111 a 136 y 137 a 162.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5603/08 los prospectos autorizados por las fojas 85 a 110 de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.730 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

5



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

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

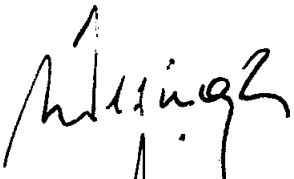
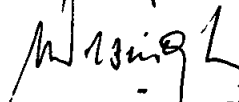
DISPOSICIÓN N° **6 2 0 4**

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014662-10-7

DISPOSICION N° **6 2 0 4**

js



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



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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6204** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.730 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ETIASSEL 25 - 100 - 200 - 300 / QUETIAPINA (COMO QUETIAPINA FUMARATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25mg 100mg, 200mg, 300mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5603/08.-

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2139/10.-	Prospectos de fs. 85 a 110, 111 a 136 y 137 a 162, corresponde desglosar de fs. 85 a 110.-

57

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma

ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.730 en la Ciudad de

08 OCT 2010

Buenos Aires, a los días....., del mes de..... de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-014662-10-7

DISPOSICIÓN N°

6204

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

6204

PROYECTO DE PROSPECTO

ETIASSEL® 25, 100, 200, 300

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

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada Psi IV

Industria Inglesa

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de "Etiasel® 25" contiene:

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

Cada comprimido recubierto de "Etiasel® 100" contiene:

Quetiapina (como Quetiapina Fumarato)	100 mg
Povidona	10,00 mg
Fosfato Monoácido de Calcio Dihidratado.....	10,00 mg
Celulosa Microcristalina	73,07 mg
Lactosa Monohidrato	20,70 mg
Amiloglicolato de Sodio	18,00 mg
Estearato de Magnesio	3,10 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,91 mg
Macrogol 400	0,78 mg
Dióxido de Titanio	1,44 mg
Óxido Férrico Amarillo	0,12 mg

ADRIANA G. JIMENEZ
 Farmacéutica
 Co-Directora Técnico-Apoderada
 M.N. 15.677
AstraZeneca S.A.



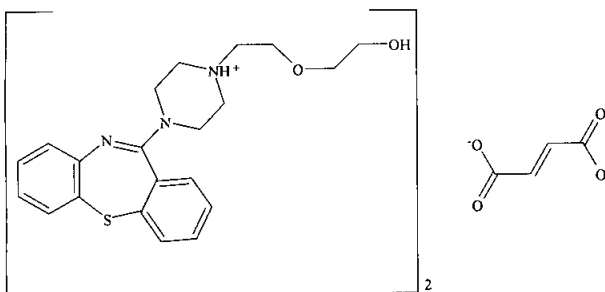
Cada comprimido recubierto de "Etiasel® 200" contiene:

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

Cada comprimido recubierto de "Etiasel® 300" contiene:

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

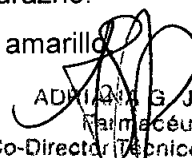
La designación química de la Quetiapina Fumarato es 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi) etil]-1-piperazinil]dibenzo-[b,f][1,4]tiazepina fumarato (sal 2:1). Todas las dosis están expresadas en miligramos de base. La fórmula estructural es:



DESCRIPCIÓN:

Etiasel® 25: Comprimido recubierto - 6 mm redondo, biconvexo, de color durazno.

Etiasel® 100: Comprimido recubierto - 8,5 mm redondo, biconvexo, de color amarillo.


 ADRIÁN G. JIMENEZ
 Farmacéutica
 Co-Director Técnico-Apoderado
 M.N. 15.577
AstraZeneca S.A.

Etiase[®] 200: Comprimido recubierto - 11 mm redondo, biconvexo, de color blanco.

Etiase[®] 300: Comprimido recubierto, con forma de cápsula, de color blanco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico.

INDICACIONES

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

Trastorno Bipolar

Etiase[®] está indicado para:

- Tratamiento de Episodios depresivos asociados con trastorno bipolar.
- Tratamiento de Episodios maníacos agudos asociados con trastorno bipolar I, ya sea en monoterapia como en tratamiento combinado con litio o valproato.
- Terapia de mantenimiento del trastorno bipolar I en tratamiento combinado con litio o valproato
- Prevenir recurrencia en trastorno bipolar en pacientes cuyos episodios maníacos, mixtos o depresivos respondieron al tratamiento con quetiapina.

Depresión

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

Manía

La eficacia de Etiase[®] en la manía bipolar aguda fue establecida en dos estudios de 12 semanas con monoterapia y un estudio de 3 semanas con terapia combinada de pacientes bipolares I inicialmente hospitalizados por manía aguda durante 7 días como máximo y en un ensayo de 3 semanas como monoterapia en pacientes pediátricos (10-17 años). (Ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

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

Mantenimiento

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

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

Esquizofrenia

Etiase[®] está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia. La eficacia de Etiase[®] en la esquizofrenia se estableció en tres ensayos de 6 semanas en adultos y un ensayo de 6 semanas en adolescentes (13-17 años).

La efectividad de Etiase[®] en el uso a largo plazo, más allá de seis semanas, no ha sido sistemáticamente evaluada en ensayos controlados. Por lo tanto, el médico que elige usar Etiase[®] por períodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del fármaco para cada paciente en particular. (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Consideraciones especiales en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar I en pacientes pediátricos

La esquizofrenia y el trastorno bipolar I en pacientes pediátricos son trastornos mentales serios, sin embargo, su diagnóstico puede ser difícil. En la esquizofrenia pediátrica los perfiles de síntomas pueden ser variables, y en el trastorno bipolar I los pacientes pueden tener patrones

variables de periodicidad de síntomas maníacos o mixtos. Se recomienda que la terapia farmacológica para la esquizofrenia y el trastorno bipolar I en pacientes pediátricos se inicie sólo después de haberse realizado una evaluación diagnóstica exhaustiva y haberse considerado cuidadosamente los riesgos asociados a la misma. El tratamiento farmacológico de la esquizofrenia y el trastorno bipolar I en pacientes pediátricos está indicado como parte de un programa de tratamiento total que incluye a menudo intervenciones psicológicas, educativas y sociales.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de Acción

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito activo en plasma humano, norquetiapina interactúan con una gran variedad de receptores neurotransmisores. La Quetiapina y la norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT₂) y dopamina D₁ y D₂. Esta combinación de antagonismo por el receptor con una mayor selectividad para 5HT₂ con relación a los receptores D₂ de dopamina se cree que contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y la baja responsabilidad por efectos secundarios extrapiramidales (SEP) de Etiasel[®] comparado a los antipsicóticos típicos. Además, la norquetiapina tiene mayor afinidad por el transportador de la norepinefrina (NET). La quetiapina y N-desalquil quetiapina también tienen una mayor afinidad por los receptores histaminérgicos y adrenérgicos α₁, con una menor afinidad por los receptores adrenérgicos α₂ y serotonina 5HT_{1A}. La quetiapina no tiene una afinidad apreciable por receptores muscarínicos colinérgicos o los receptores de benzodiacepina.

Efectos Farmacodinámicos

La quetiapina es activa en las pruebas de actividad antipsicótica, como la prueba de evasión condicionada. También bloquea la acción de los agonistas de dopamina, medida desde el comportamiento o electrofisiológicamente y eleva las concentraciones de metabolitos de la dopamina, un indicador neuroquímico del bloqueo de los receptores D₂.

En pruebas pre-clínicas predictivas de SEP, la quetiapina es diferente a los antipsicóticos típicos y tiene un perfil atípico. La quetiapina no produce una supersensibilidad a los receptores D₂ de la dopamina tras administración crónica. La quetiapina produce solamente una catalepsia débil a dosis eficaces de bloqueo de los receptores D₂ de la dopamina. La quetiapina demuestra selectividad para el sistema límbico produciendo bloqueo por despolarización del mesolímbico A10 pero no las neuronas que contienen dopamina nigrostriatal A9 tras la administración crónica. La quetiapina presenta responsabilidad distónica mínima en monos Cebus sensibilizados al haloperidol o que no han recibido medicamentos después de la administración aguda y crónica.

Se desconoce hasta que punto el metabolito norquetiapina contribuye a la actividad farmacológica de Etiasel[®] en humanos.

Eficacia Clínica

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

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

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

En ensayos clínicos, Etiasel[®] ha mostrado ser eficaz como monoterapia o como terapia adyuvante en la reducción de síntomas maníacos en pacientes con manía bipolar. La dosis media promedio de la última semana de Etiasel[®] en respondedores, fue de aproximadamente



600 mg y alrededor del 85% de los respondedores se encontraron en el rango de dosis de 400 a 800 mg por día.

En 4 ensayos clínicos en pacientes con episodios depresivos en trastorno bipolar I y II, con o sin cursos de ciclos rápidos, 51% de los pacientes tratados con quetiapina tuvieron por lo menos 50% de mejora en la puntuación total de MADRS en la Semana 8 comparado con 37% de los pacientes tratados con placebo. El efecto antidepresivo fue significativo al Día 8 (Semana 1). Se tuvieron menos episodios de manía emergente del tratamiento con Etiasel® en comparación con placebo. En tratamientos continuados el efecto antidepresivo se mantuvo en pacientes tratados con Etiasel® (duración media de tratamiento de 30 semanas). Etiasel® redujo el riesgo de episodios de ánimo recurrente (maniaco y depresivo) en un 49%. Etiasel® fue superior a placebo en el tratamiento de síntomas de ansiedad asociados con depresión bipolar como se evaluó a través de un cambio medio a partir de la valoración basal a la Semana 8 en una puntuación total de HAM-A.

En un estudio a largo plazo (hasta 2 años de tratamiento, exposición media de quetiapina de 191 días) que evalúa la prevención de recurrencia en pacientes con episodios de ánimo maniaco, deprimido o mixto, la quetiapina fue superior al placebo en cuanto al aumento del tiempo de recurrencia de cualquier evento anímico (maniaco, mixto o depresivo), en pacientes con trastorno bipolar I. El número de pacientes con un evento anímico fue de 91 (22,5%) en el grupo de quetiapina, 208 (51,5%) en el grupo de placebo y 95 (26,1%) en los grupos tratados con litio respectivamente. En pacientes que respondieron a la quetiapina, cuando se comparó el tratamiento continuo con el cambio de quetiapina a litio, los resultados indicaron que el cambio al tratamiento con litio no parece estar asociado con un tiempo aumentado de recurrencia de un episodio anímico.

En dos estudios de prevención de recurrencia que evalúan Etiasel® en combinación con estabilizadores del ánimo, en pacientes con episodios anímicos maniacos, depresivos o mixtos, la combinación con Etiasel® fue superior a la monoterapia con estabilizadores del ánimo en cuanto al aumento del tiempo de recurrencia de cualquier evento anímico (maniaco, mixto o depresivo). El riesgo de evento recurrente se redujo al 70%. Etiasel® se administró dos veces al día totalizando 400 mg a 800 mg por día como tratamiento concomitante a litio o valproato.

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

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

Adolescentes (edades de 13 a 17 años)

Esquizofrenia: La eficacia de Etiasel® en el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes (13-17 años de edad) se demostró en un ensayo de 6 semanas, doble ciego, controlado con placebo. Los pacientes que cumplían con los criterios de diagnóstico de DSM-IV para esquizofrenia fueron aleatorizados a uno de tres grupos de tratamiento: Etiasel® 400 mg/día (n = 73), Etiasel® 800 mg/día (n = 74) o placebo (n = 75). La medicación del estudio se inició con 50 mg/día y el día 2 se aumentó a 100 mg/día (divididos y administrados dos o tres veces al día). Posteriormente, se tituló la dosis a la dosis objetivo de 400 mg/día u 800 mg/día con incrementos de 100 mg/día, divididos y administrados dos o tres veces al día. La variable de



eficacia principal fue el cambio medio con respecto al valor inicial en la Escala de Síntomas Positivos y Negativos total (PANSS).

Etiasel[®] a 400 mg/día y 800 mg/día fue superior al placebo en la reducción de la puntaje total de PANSS.

Niños y adolescentes (edades 10-17 años)

Episodios maníacos asociados con trastorno bipolar I: La eficacia de ETIASSEL en el tratamiento agudo de episodios maníacos asociados con trastorno bipolar I en niños y adolescentes (10 a 17 años de edad) se demostró en un ensayo multicéntrico, de 3 semanas, doble ciego, controlado con placebo. Los pacientes que cumplían con los criterios de diagnóstico de DSM-IV para un episodio maníaco fueron aleatorizados a uno de tres grupos de tratamiento: Etiasel[®] 400 mg/día (n = 95), Etiasel[®] 600 mg/día (n = 98) o placebo (n = 91). La medicación del estudio se inició con 50 mg/día y el día 2 se aumentó a 100 mg/día (dosis divididas administradas dos o tres veces al día). Posteriormente, se tituló la dosis a una dosis objetivo de 400 mg/día o 600 mg/día con incrementos de 100 mg/día, administrados en dosis divididas dos o tres veces al día. La variable de eficacia principal fue el cambio medio con respecto al valor inicial en la puntaje total de YMRS.

Etiasel[®] 400 mg/día y 600 mg/día fueron superiores al placebo en la reducción de la puntaje total de YMRS.

Propiedades Farmacocinéticas

La quetiapina, administrada en forma oral, es adecuadamente absorbida y se metaboliza extensamente. La biodisponibilidad de quetiapina no está significativamente afectada por la administración de alimentos. La quetiapina se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 83%. Las concentraciones molares máximas en estado estable del metabolito activo norquetiapina son de 35% respecto de las observadas en quetiapina. La vida media de eliminación de quetiapina y norquetiapina es de aproximadamente 7 y 12 horas, respectivamente.

Ensayos clínicos han demostrado que Etiasel[®] es eficaz cuando se administra dos veces al día. Esto fue respaldado por los datos a partir de un estudio de tomografía de emisiones de positrones (PET) que identificó la ocupación de los receptores 5HT₂ y D₂ se mantiene durante un período de hasta 12 horas tras la administración de quetiapina.

La farmacocinética de quetiapina y norquetiapina es lineal en el rango de dosis aprobado. La cinética de la quetiapina no difiere entre hombres y mujeres.

La eliminación medio de la quetiapina en pacientes de edad avanzada es de aproximadamente 30 a 50% inferior que el observado en adultos de 18 a 65 años de edad.

La eliminación plasmática media de quetiapina disminuyó en aproximadamente un 25% en sujetos con insuficiencia renal grave (eliminación de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73m²) pero los valores individuales de eliminación están dentro del rango para sujetos normales. El promedio de dosis molar excretada en la orina de fracción libre de quetiapina y de metabolito de plasma humano activo norquetiapina es de <5%.

La quetiapina se metaboliza extensamente, con un compuesto original inferior a 5% del material relacionado con el fármaco sin alterar en orina o heces tras la administración de quetiapina radiomarcada. Aproximadamente un 73% de la radioactividad se excreta en orina y 21% en heces. La eliminación plasmática promedio de quetiapina disminuye aproximadamente 25% en personas con deterioro hepático conocido (cirrosis alcohólica estable). Debido a que la quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, se esperan niveles elevados en plasma en la población con deterioro hepático. Pueden ser necesarios ajustes de la dosis en estos pacientes.

Las investigaciones *in vitro* determinaron que CYP3A4 es la enzima principal responsable del metabolismo mediado de quetiapina por el citocromo P450. La norquetiapina se forma principalmente y se elimina a través de CYP3A4.

En un ensayo de dosis múltiples en voluntarios sanos para evaluar la farmacocinética de la quetiapina administrada antes o durante el tratamiento con ketoconazol, la co-administración de ketoconazol resultó en un aumento en la C_{max} media y AUC de quetiapina de 235% y 522%, respectivamente, con una disminución correspondiente en la eliminación media oral de 84%. La



vida media promedio de quetiapina aumenta de 2,6 a 6,8 horas, pero el t_{max} permaneció sin cambios.

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. *In vitro*, los inhibidores CYP son observados solamente en concentraciones de aproximadamente a 5 a 50 veces mayores que las observadas a un rango de dosis de 300 a 800 mg/día en humanos. Basado en estos resultados *in vitro*, es improbable que la co-administración de quetiapina con otros fármacos resultará en una inhibición clínicamente significativa del metabolismo mediado por citocromo P450 del otro fármaco. A partir de estudios en animales, parece que quetiapina puede inducir a las enzimas del citocromo P450. En un estudio de interacción específica en pacientes psicóticos, sin embargo, no se encontró un aumento en la actividad del citocromo P450 tras la administración de quetiapina.

Niños y adolescentes

En estado de equilibrio la farmacocinética del compuesto original, en niños y adolescentes (10-17 años de edad), fue similares a la de los adultos. Sin embargo, cuando se ajustó por dosis y peso, el AUC y la C_{max} del compuesto original fueron 41% y 39% menores, respectivamente, en niños y adolescentes que en adultos. Para el metabolito activo, norquetiapina, el AUC y la C_{max} fueron 45% y 31% mayores, respectivamente, en niños y adolescentes que en adultos. Cuando se ajustó por dosis y peso, la farmacocinética del metabolito norquetiapina fue similar en niños y adolescentes y adultos.

Datos preclínicos de seguridad

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad en ratones C57BL y ratas Wistar. Se administró quetiapina en la dieta a ratones a dosis de 20, 75, 250 y 750 mg/kg y por sonda a ratas a dosis de 25, 75 y 250 mg/kg durante dos años. Estas dosis son equivalentes a 0,1, 0,5, 1,5 y 4,5 veces la dosis máxima en humanos (800 mg/día) en una base en mg/m^2 (ratones) o 0,3, 0,9 y 3,0 veces la dosis máxima en humanos en una base en mg/m^2 (ratas). Hubo aumentos estadísticamente significativos de adenomas foliculares de la glándula tiroides en ratones machos a dosis de 250 y 750 mg/kg o 1,5 y 4,5 veces la dosis máxima en humanos en una base en mg/m^2 y en ratas machos a una dosis de 250 mg/kg o 3,0 veces la dosis máxima en humanos en una base en mg/m^2 . Los adenocarcinomas de la glándula mamaria fueron significativamente mayores desde el punto de vista estadístico en ratas hembras en todas las dosis estudiadas (25, 75 y 250 mg/kg o 0,3, 0,9 y 3,0 veces la dosis máxima recomendada en humanos en una base en mg/m^2).

Los adenomas de células foliculares de la tiroides pueden ser el resultado de la estimulación crónica de la glándula tiroides por la hormona estimulante de la tiroides (TSH) resultante del aumento del metabolismo y el aclaramiento de la tiroxina por el hígado de los roedores. Se observaron cambios en la TSH, la tiroxina y el aclaramiento de la tiroxina coincidentes con este mecanismo en estudios de toxicidad subcrónica en ratas y ratones y en un estudio de toxicidad de 1 año en ratas, sin embargo, los resultados de estos estudios no fueron definitivos. Se desconoce la importancia de los aumentos en los adenomas de células foliculares tiroideas para el riesgo humano a través de cualquier mecanismo.

Los fármacos antipsicóticos han demostrado elevar en forma crónica los niveles de prolactina en roedores. Las mediciones en suero en un estudio de toxicidad de 1 año mostraron que la quetiapina aumentó la mediana de los niveles de prolactina sérica a un máximo de 32 y 13 veces en ratas machos y hembras, respectivamente. Se han encontrado incrementos en neoplasias mamarias en roedores después de la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos y se consideran mediados por la prolactina. Se desconoce la relevancia de este aumento en la incidencia de tumores de las glándulas mamarias mediados por la prolactina en ratas con respecto al riesgo en seres humanos.

Mutagénesis

El potencial mutagénico de la quetiapina fue examinado en seis ensayos *in vitro* de mutación de genes bacterianos y en un ensayo *in vitro* de mutación de genes de mamífero en células de ovario de hámster chino. No obstante, pueden no haberse utilizado concentraciones

suficientemente altas de quetiapina para todas las cepas de ensayo. La quetiapina produjo un aumento reproducible en las mutaciones en una cepa de ensayo de *Salmonella typhimurium* en presencia de activación metabólica. No se obtuvo evidencia de potencial clastogénico en un ensayo in vitro de aberraciones cromosómicas en cultivos de linfocitos humanos o en el ensayo in vivo de micronúcleos en ratas.

Deterioro de la fertilidad

La quetiapina disminuyó el apareamiento y la fertilidad en ratas Sprague-Dawley machos a dosis orales de 50 y 150 mg/kg o 0,6 y 1,8 veces la dosis máxima en humanos en una base en mg/m². Los efectos relacionados con el fármaco incluyeron aumentos en el intervalo de apareamiento y en el número de apareamientos necesarios para una preñez exitosa. Estos efectos siguieron observándose a 150 mg/kg, incluso después de un período de dos semanas sin tratamiento. La dosis sin efecto para alteración del apareamiento y la fertilidad en ratas machos fue de 25 mg/kg o 0,3 veces la dosis máxima en humanos en una base en mg/m². La quetiapina afectó adversamente el apareamiento y la fertilidad en ratas Sprague-Dawley hembras a una dosis oral de 50 mg/kg, o 0,6 veces la dosis máxima en humanos en una base en mg/m². Los efectos relacionados con el fármaco incluyeron disminución en los apareamientos y en los apareamientos que resultaron en preñez, y aumento en el intervalo de apareamiento. Se observó aumento en los ciclos estrales irregulares a dosis de 10 y 50 mg/kg, o 0,1 y 0,6 veces la dosis máxima en humanos en una base en mg/m². La dosis sin efecto en ratas hembras fue de 1 mg/kg o 0,01 veces la dosis máxima en humanos en una base en mg/m².

Toxicología en animales

La quetiapina causó un aumento dependiente de la dosis en el depósito de pigmento en la glándula tiroidea en estudios de toxicidad en ratas que fueron de 4 semanas o más de duración y en un estudio de carcinogenicidad en ratones de 2 años de duración. Las dosis fueron de 10 a 250 mg/kg en ratas y de 75 a 750 mg/kg en ratones; estas dosis son 0,1-3,0 y 0,1-4,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos (en una base en mg/m²), respectivamente. Se demostró que el depósito de pigmento era irreversible en las ratas. No pudo determinarse la identidad de los pigmentos pero se encontró co-localizado con quetiapina en las células epiteliales foliculares de la glándula tiroidea. Se desconocen los efectos funcionales y la relevancia de este hallazgo con respecto al riesgo en seres humanos.

En perros que recibieron quetiapina durante 6 o 12 meses, pero no durante 1 mes, se produjeron cataratas triangulares focales en la unión de las suturas posteriores en la corteza exterior del cristalino a una dosis de 100 mg/kg, o 4 veces la dosis máxima recomendada en humanos en una base en mg/m². Este hallazgo puede deberse a la inhibición de la biosíntesis del colesterol por la quetiapina. La quetiapina causó una reducción dependiente de la dosis en los niveles de colesterol plasmático en estudios de dosis repetidas en perros y monos; sin embargo, no hubo correlación entre el colesterol plasmático y la presencia de cataratas en perros en particular. La aparición de delta-8-colestanol en plasma es compatible con la inhibición de una etapa posterior en la biosíntesis del colesterol en estas especies. También hubo una reducción del 25% en el contenido de colesterol de la corteza exterior del cristalino observada en un estudio especial en perras tratadas con quetiapina. No se han observado cataratas relacionadas con el fármaco en otras especies; sin embargo, en un estudio de 1 año en monos, se detectó aspecto estriado de la superficie anterior del cristalino en 2/7 hembras a una dosis de 225 mg/kg o 5,5 veces la dosis máxima recomendada en humanos en una base en mg/m².

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Etiase® puede administrarse con o sin alimentos.

Para el tratamiento de esquizofrenia:

Adultos

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

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

Tratamiento de mantenimiento:

La efectividad de d Etiasel[®] durante más de 6 semanas no ha sido evaluada en ensayos clínicos controlados. Si bien no existe un conjunto de evidencias disponible para responder a la pregunta de cuánto tiempo los pacientes tratados con Etiasel[®] deben mantenerse, por lo general se recomienda que los pacientes que respondieron continúen más allá de la respuesta aguda, pero en la menor dosis necesaria para mantener la remisión. Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

Adolescentes (13 – 17 años)

Etiasel[®] debe administrarse dos veces al día. Sin embargo, basándose en la respuesta y la tolerabilidad, Etiasel[®] puede administrarse tres veces al día cuando sea necesario.

La dosis diaria total para los cinco primeros días de tratamiento es de 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (día 3), 300 mg (día 4) y 400 mg (día 5). Después del día 5, la dosis debe ajustarse dentro del rango de dosis recomendado de 400 mg/día a 800 mg/día basándose en la respuesta y la tolerabilidad. El ajuste de la dosis debe efectuarse en incrementos no mayores de 100 mg/día. Se demostró la eficacia de Etiasel[®] a 400 mg y 800 mg; no obstante, no se observó beneficio adicional en el grupo de 800 mg.

Trastornos Bipolar

Adultos

Para el tratamiento de episodios maníacos asociados con trastorno bipolar:

Etiasel[®] debe administrarse dos veces al día. Como monoterapia o como terapia adyuvante a estabilizadores del ánimo, la dosis total diaria para los primeros cuatro días de terapia es 100 mg (Día 1), 200 mg (Día 2); 300 mg (Día 3) y 400 mg (Día 4). Otros ajustes de dosificación hasta 800 mg por día al Día 6 deben realizarse en incrementos de no más de 200 mg al día.

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

Para el tratamiento de episodios depresivos en trastorno bipolar:

Etiasel[®] debe administrarse una vez al día a la hora de acostarse. La dosis diaria total para los primeros cuatro días de terapia es de 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg. En los ensayos clínicos, no se observó beneficio adicional en el grupo administrado con 600 mg comparado con el grupo de 300 mg. Los pacientes individuales pueden beneficiarse con una dosis de 600 mg. En pacientes individuales, en el caso de inquietudes sobre tolerancia, los ensayos clínicos indicaron que puede considerarse la reducción de dosis a un mínimo de 200 mg. Al tratar episodios depresivos en trastornos bipolares, el tratamiento debe iniciarse por médicos especializados en el tratamiento de trastornos bipolares

Para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I

Se demostró el mantenimiento de la eficacia en el trastorno bipolar I con ETIASSEL (administrado dos veces al día por un total de 400 a 800 mg por día) como terapia complementaria a litio o valproato. En general, en la fase de mantenimiento los pacientes continuaron con la misma dosis en la que fueron estabilizados durante la fase de estabilización.

Para prevenir recurrencia en trastorno bipolar: Para la prevención de recurrencia de episodios maníacos, depresivos o mixtos en trastorno bipolar, los pacientes que respondieron a la quetiapina para el tratamiento agudo de trastorno bipolar deben continuar con el tratamiento a la misma dosis. La dosis puede luego ser ajustada dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente, dentro del rango de 300 a 800 mg/día administrada dos veces al día. Es importante utilizar la dosis más baja eficaz para tratamiento de mantenimiento.

Niños y adolescentes (10 a 17 años)

Para el tratamiento inicial de episodios maníacos en trastorno bipolar I

Etiasel[®] debe ser administrada dos veces al día. Sin embargo, basándose en la respuesta y la tolerabilidad, Etiasel[®] puede ser administrado tres veces al día cuando sea necesario. La dosis



6204

diaria total para los cinco primeros días de tratamiento es de 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (día 3), 300 mg (día 4) y 400 mg (día 5). Después del día 5, la dosis debe ajustarse dentro del rango de dosis recomendado de 400 a 600 mg/día basándose en la respuesta y la tolerabilidad. El ajuste de la dosis debe efectuarse en incrementos no mayores de 100 mg/día. Se demostró la eficacia de Etiasel® en dosis de 400 mg y 600 mg; no obstante, no se observó beneficio adicional en el grupo de 600 mg.

Para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I:

La eficacia de Etiasel® durante más de 3 semanas no ha sido evaluada en ensayos clínicos controlados en niños y adolescentes. Si bien no existe un conjunto de evidencias disponible para responder a la pregunta de cuánto tiempo los pacientes tratados con Etiasel® deben mantenerse, por lo general se recomienda que los pacientes que respondieron continúen más allá de la respuesta aguda, pero en la menor dosis necesaria para mantener la remisión. Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

La eficacia y seguridad no se han evaluado en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el marco de trastorno bipolar.

Deterioro renal

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

Deterioro hepático

La quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado. Por lo tanto, Etiasel® debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro hepático conocido, especialmente durante el período de dosis inicial. Los pacientes con deterioro hepático conocido deben comenzar con 25 mg/día. La dosis debe aumentarse diariamente, en incrementos de 25 a 50 mg hasta alcanzar una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerancia del paciente.

Reinicio del tratamiento en pacientes previamente discontinuados

Aunque no existen datos que se refieran específicamente al reinicio del tratamiento, se recomienda que en los pacientes que reanudan el mismo, que han tenido un intervalo de menos de una semana sin Etiasel®, no se requiera la titulación de Etiasel® pudiendo reiniciarse la dosis de mantenimiento. Al reiniciar el tratamiento de pacientes que no han recibido Etiasel® durante más de una semana debe seguirse el esquema de titulación inicial.

Cambio de antipsicóticos

No existen datos recopilados en forma sistemática que se refieran específicamente al cambio de tratamiento de pacientes con esquizofrenia de antipsicóticos a Etiasel® ni respecto de la administración concomitante con antipsicóticos. Aunque la interrupción inmediata del tratamiento antipsicótico anterior puede ser aceptable para algunos pacientes con esquizofrenia, una interrupción más gradual puede ser más apropiada para los demás. En todos los casos, el período de superposición de la administración de antipsicóticos debe ser minimizado. Al cambiar el tratamiento de pacientes con esquizofrenia a partir de antipsicóticos de depósito, en caso que sea médicamente apropiado, iniciar el tratamiento con Etiasel® en lugar de la siguiente inyección programada. La necesidad de continuar con la medicación para SEP existente debe ser reevaluada periódicamente.

CONTRAINDICACIONES

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

ADRIAN G. JIMENEZ
Farmacéutica
Co-Director Técnico-Asesorada
M. 15.577
AstraZeneca S.A.



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES***Aumento de mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia***

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con fármacos antipsicóticos tienen un riesgo aumentado de muerte. Etiasel® (fumarato de quetiapina) no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia

Hiperprolactinemia

Adultos: Durante los ensayos clínicos con quetiapina, la incidencia de cambios en los niveles de prolactina a un valor clínicamente significativo ocurrió en 3,6% (158/4416) de los pacientes tratados con quetiapina en comparación con 2,6% (51/1968) de los tratados con placebo.

Niños y adolescentes: En ensayos agudos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes con manía bipolar (3 semanas de duración) o esquizofrenia (6 semanas de duración), la incidencia de cambios en niveles de prolactina a un valor clínicamente significativo (> 20 µg/l en varones; > 26 µg/l en mujeres, en cualquier momento) fue de 13,4% (18/134) para Etiasel® en comparación con 4% (3/75) para el placebo en varones y 8,7% (9/104) para Etiasel® frente a 0% (0/39) para el placebo en mujeres.

Al igual que otros fármacos que antagonizan los receptores D₂ de dopamina, Etiasel® eleva los niveles de prolactina en algunos pacientes y la elevación puede persistir durante la administración crónica. La hiperprolactinemia, independientemente de la etiología, puede suprimir la GnRH hipotalámica, lo que reduce la secreción de la gonadotropina pituitaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductora al alterar la esteroidogénesis gonadal en pacientes de ambos sexos. Se han informado galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que recibieron compuestos que elevan la prolactina. La persistencia de hiperprolactinemia cuando se asocia con hipogonadismo puede conducir a una menor densidad ósea en sujetos de ambos sexos.

Experimentos con cultivos de tejidos indican que aproximadamente una tercera parte de los cánceres de mama humanos son dependientes de la prolactina in vitro, un factor de potencial importancia si se considera la prescripción de estos fármacos en un paciente con cáncer de mama detectado previamente. Como es común con los compuestos que aumentan la liberación de prolactina, se observó neoplasia de la glándula mamaria y las células de los islotes pancreáticos (adenocarcinomas mamarios, adenomas hipofisarios y pancreáticos) en estudios de carcinogenicidad realizados en ratones y ratas. Ninguno de los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han demostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de fármacos y la tumorigénesis en humanos, pero la evidencia disponible es demasiado limitada para ser concluyente.

Enfermedades cardiovasculares

Etiasel® debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular conocida u otras condiciones que predisponen a la hipotensión.

La quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el período inicial de titulación de dosis; esto es más frecuente en pacientes de edad avanzada que en pacientes más jóvenes. Se debe considerar la reducción de dosis o un ajuste más gradual si esto ocurre.

Hipotensión ortostática

La quetiapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis, probablemente como reflejo de sus propiedades antagonistas α₁-adrenérgicas. Se informó síncope en 1% (28/3265) de los pacientes tratados con Etiasel®, en comparación con 0,2% (2/954) de los tratados con placebo y alrededor de 0,4% (2/527) de los tratados con fármacos control activos. La hipotensión ortostática, los mareos y el síncope pueden provocar caídas.

Etiasel® debe utilizarse con especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o alteraciones de la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predisponen a los pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos). El riesgo de hipotensión ortostática y síncope puede minimizarse mediante la limitación de la dosis inicial a 25 mg dos veces al día. Si se produce hipotensión durante la



titulación de la dosis objetivo, es apropiado el retorno a la dosis previa en el esquema de titulación.

Aumentos en la presión arterial en niños y adolescentes

En ensayos controlados con placebo en niños y adolescentes con esquizofrenia (6 semanas de duración) o manía bipolar (3 semanas de duración), la incidencia de aumentos en cualquier momento en la presión arterial sistólica (≥ 20 mmHg) fue de 15,2% (51/335) para Etiasel[®] y de 5,5% (9/163) para el placebo, la incidencia de aumentos en cualquier momento en la presión arterial diastólica (≥ 10 mmHg) fue de 40,6% (136/335) para Etiasel[®] y de 24,5% (40/163) para el placebo. En el ensayo clínico abierto de 26 semanas, un niño con antecedentes informados de hipertensión experimentó una crisis hipertensiva. La presión arterial en niños y adolescentes debe medirse al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el mismo.

Prolongación del intervalo QT

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

Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis

En ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización, se han informado eventos de leucopenia/neutropenia relacionados temporalmente con agentes antipsicóticos atípicos incluyendo Etiasel[®]. También se ha informado agranulocitosis (incluyendo casos fatales).

Los posibles factores de riesgo para leucopenia/neutropenia incluyen recuento bajo de glóbulos blancos (RGB) preexistente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. Los pacientes con RGB bajo preexistente o antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos deben tener monitoreo frecuente del recuento sanguíneo completo (RSC) durante los primeros meses de terapia y deben discontinuar Etiasel[®] al primer signo de disminución en el RGB blancos en ausencia de otros factores causales.

Los pacientes con neutropenia deben ser monitoreados cuidadosamente en cuanto a fiebre u otros síntomas o signos de infección y deben ser tratados de inmediato si se presentan tales síntomas o signos. Los pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$) deben interrumpir el uso de Etiasel[®] y tener un seguimiento del RGB hasta su recuperación.

Crisis convulsivas

Durante los ensayos clínicos, se produjeron convulsiones en 0,5% (20/3490) de los pacientes tratados con Etiasel[®] en comparación con 0,2% (2/954) de los tratados con placebo y 0,7% (4/527) de los tratados con fármacos control activos. Al igual que con otros antipsicóticos, Etiasel[®] debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con afecciones que disminuyen potencialmente el umbral convulsivo, por ejemplo, demencia de Alzheimer. Las condiciones que bajan el umbral convulsivo pueden ser más prevalentes en una población de 65 años o más.

Discinesia tardía

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

Se cree que el riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumenta en la medida que aumenta la duración del tratamiento y la dosis

acumulativa total de las drogas antipsicóticas administradas al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque es mucho menos común, después de períodos de tratamiento relativamente breves con dosis bajas.

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

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

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

Posibilidad de deterioro cognitivo y motor

La somnolencia fue un evento adverso informado con frecuencia en pacientes tratados con Etiasel[®], especialmente durante el período de 3-5 días de titulación inicial de la dosis. En ensayos en esquizofrenia, se informó somnolencia en 18% (89/510) de los pacientes tratados con Etiasel[®] en comparación con 11% (22/206) de los pacientes tratados con placebo. En ensayos en manía bipolar aguda con Etiasel[®] como monoterapia, se informó somnolencia en 16% (34/209) de los pacientes tratados con Etiasel[®] en comparación con 4% de los pacientes tratados con placebo. En ensayos en manía bipolar aguda con Etiasel[®] como tratamiento adyuvante, se informó somnolencia en 34% (66/196) de los pacientes tratados con Etiasel[®] en comparación con 9% (19/203) de los pacientes tratados con placebo. En ensayos en depresión bipolar, se informó somnolencia en 57% (398/698) de los pacientes tratados con Etiasel[®] en comparación con 15% (51/347) de los pacientes tratados con placebo. Como Etiasel[®] tiene el potencial de alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, los pacientes deben tener cuidado al realizar actividades que requieran alerta mental, como operar un vehículo de motor (incluyendo automóviles) o manejar maquinaria peligrosa hasta que tengan la certeza razonable de que el tratamiento con Etiasel[®] no los afecta negativamente. La somnolencia puede provocar caídas.

Síndrome neuroléptico maligno

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

Reacciones agudas de abstinencia

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

Suicidio

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente al trastorno bipolar y a la esquizofrenia. Una estrecha supervisión de los pacientes de alto riesgo debe acompañar al tratamiento

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

Empeoramiento clínico y riesgo de suicidio

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), tanto adultos como pediátricos, pueden experimentar empeoramiento de su depresión y/o la aparición de ideación y comportamiento suicida (suicidalidad) o cambios inusuales en el comportamiento, tanto si están o no tomando medicamentos antidepresivos, y este riesgo puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa. El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos en sí son los pronosticadores más fuertes de suicidio. No obstante, ha habido una preocupación de larga data de que los antidepresivos puedan tener un papel en la inducción de empeoramiento de la depresión y la aparición de suicidalidad en algunos pacientes durante las primeras fases del tratamiento. Los análisis conjuntos de ensayos de corto plazo controlados con placebo de fármacos antidepresivos (SSRIs y otros) mostraron que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (edades 18-24) con trastorno depresivo mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no muestran un aumento en el riesgo de suicidio con antidepresivos comparado con el placebo en adultos más allá de los 24 años, hubo una reducción con antidepresivos comparado con el placebo en adultos mayores de 65 años.

El análisis combinado de ensayos controlados con placebo en niños y adolescentes con TDM, trastorno obsesivo compulsivo (TOC) u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 ensayos a corto plazo de 9 medicamentos antidepresivos en más de 4400 pacientes. El análisis combinado de ensayos controlados con placebo en adultos con TDM u otros trastornos psiquiátricos incluyó un total de 295 ensayos a corto plazo (mediana de duración de 2 meses), de 11 fármacos antidepresivos en más de 77.000 pacientes. Hubo una considerable variación en el riesgo de suicidalidad entre los fármacos, pero una tendencia al aumento en pacientes más jóvenes para casi todos los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de suicidio en las diferentes indicaciones, con la mayor incidencia en el TDM. Sin embargo, las diferencias de riesgo (fármaco vs. placebo) se mantuvieron relativamente estables dentro de los estratos de edad y en todas las indicaciones. Estas diferencias de riesgo (diferencia fármaco-placebo en el número de casos de suicidalidad por 1000 pacientes tratados) se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

Rango de edad	Diferencia fármaco-placebo en el número de casos de suicidalidad por 1000 pacientes tratados
	Aumentos en comparación con placebo
<18	14 casos adicionales
18-24	5 casos adicionales
	Disminuciones en comparación con placebo
25-64	1 caso menos
≥ 65	6 casos menos

No ocurrieron suicidios en ninguno de los ensayos pediátricos. No hubo suicidios en los ensayos en adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a ninguna conclusión sobre el efecto de los fármacos sobre el suicidio.

Se desconoce si el riesgo de suicidalidad se extiende al uso a más largo plazo, es decir, más allá de varios meses.

Sin embargo, hay pruebas sustanciales de ensayos controlados con placebo de mantenimiento en adultos con depresión de que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión.

Todos los pacientes en tratamiento con antidepresivos por cualquier indicación deben ser monitoreados adecuadamente y observados de cerca en cuanto a empeoramiento

ADRIANA G. GILMENEZ
 Farmacéutica
 Co-Directora Técnico-Apoderada
 M.N. 56.577
 AstraZeneca S.A.



clínico, suicidalidad y cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses de un curso de terapia con medicamentos, o en momentos de cambios de dosis, ya sea aumentos o disminuciones.

Se han informado los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotora), hipomanía y manía, en pacientes adultos y pediátricos tratados con antidepresivos por trastorno depresivo mayor, así como para otras indicaciones, tanto psiquiátricas y no psiquiátricas. A pesar de que no se ha establecido un nexo causal entre la aparición de estos síntomas y el agravamiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la preocupación de que tales síntomas podrían ser precursores de la aparición de suicidalidad.

Se debería considerar la posibilidad de cambiar el régimen terapéutico, incluida la posible interrupción de la medicación, en pacientes cuya depresión es persistentemente peor, o que están experimentando suicidalidad emergente o síntomas que pueden ser precursores de empeoramiento de la depresión o de suicidalidad, especialmente si estos síntomas son graves, de comienzo brusco, o no fueron parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Las familias y los cuidadores de pacientes en tratamiento con antidepresivos por trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, tanto psiquiátricas y no psiquiátricas, deben ser alertados de la necesidad de monitorear a los pacientes con respecto a la aparición de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento y los demás síntomas descritos anteriormente, así como la aparición de suicidalidad, y de informar inmediatamente estos síntomas a los profesionales médicos. Dicho monitoreo debe incluir la observación diaria por parte de las familias y los cuidadores. Las recetas de Etiasel® deben ser redactadas para la menor cantidad de comprimidos de conformidad con un buen manejo de los pacientes a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Examen de pacientes con respecto a trastorno bipolar: Un episodio depresivo mayor puede ser la presentación inicial del trastorno bipolar. Se considera en general (aunque no está establecido en ensayos clínicos controlados) que el tratamiento de tal episodio con sólo un antidepresivo puede aumentar la probabilidad de precipitación de un episodio mixto/maníaco en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas descritos anteriormente representa tal conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser examinados adecuadamente para determinar si están en riesgo de trastorno bipolar, este examen debe incluir una historia psiquiátrica detallada, incluyendo antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Cabe señalar que Etiasel® está aprobado para su uso en el tratamiento de la depresión bipolar en adultos.

Uso en pacientes con enfermedad concomitante

La experiencia clínica con Etiasel® en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes determinadas es limitada.

Etiasel® no se ha evaluado o utilizado en grado apreciable en pacientes con antecedente reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron excluidos de los ensayos clínicos previos a la comercialización. Debido al riesgo de hipotensión ortostática con Etiasel®, debe tenerse precaución en pacientes cardíacos.

Hipotiroidismo

Adultos: Ensayos clínicos con Etiasel® demostraron una disminución relacionada con la dosis de la tiroxina total y libre (T4) de aproximadamente 20% en el extremo superior del rango de dosis terapéuticas que fue máximo en las primeras dos a cuatro semanas de tratamiento y se mantuvo sin adaptación o progresión durante más tratamiento crónico. En general, estos cambios no fueron de importancia clínica, la hormona estimulante de la tiroides (TSH) se mantuvo sin cambios en la mayoría de los pacientes y los niveles de globulina de unión de la tiroides (TBG), se mantuvieron sin cambios. En casi todos los casos, la interrupción del tratamiento con Etiasel® se asoció a una reversión de los efectos sobre T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento. Alrededor de 0,7% (26/3489) de los pacientes tratados con Etiasel® experimentaron aumento de TSH en los estudios de monoterapia. Seis de los pacientes con incremento de TSH requirieron tratamiento de

reemplazo tiroideo. En estudios de tratamiento adyuvante para manía, en los que Etiasel® se añadió a litio o divalproex, 12% (24/196) de los pacientes tratados con Etiasel® en comparación con 7% (15/203) de los pacientes tratados con placebo presentaron niveles elevados de TSH. De los pacientes tratados con Etiasel® con niveles elevados de TSH, 3 tuvieron niveles bajos de T4 libre simultáneos.

Niños y adolescentes: En ensayos agudos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes con esquizofrenia (6 semanas de duración) o manía bipolar (3 semanas de duración), la incidencia de cambios de importancia clínica potencial en los valores de la función tiroidea en cualquier momento para pacientes tratados con Etiasel® y pacientes tratados con placebo para la TSH elevada fue de 2,9% (8/280) y 0,7% (1/138), respectivamente, y para la disminución de tiroxina total fue de 2,8% (8/289) frente a 0% (0/145), respectivamente. De los pacientes tratados con Etiasel® con niveles elevados de TSH, 1 presentó simultáneamente nivel bajo de T4 libre al final del tratamiento.

Hiperlipidemia

Adultos: Se han observado alteraciones indeseables en los lípidos con el uso de quetiapina. Se recomienda el monitoreo clínico, incluyendo evaluaciones de lípidos iniciales y seguimiento periódico en pacientes que reciben quetiapina.

La Tabla 2 muestra el porcentaje de pacientes adultos con cambios en el colesterol total, triglicéridos, LDL-colesterol y HDL-colesterol con respecto al valor basal por indicación en ensayos clínicos con Etiasel®.

Tabla 2: Porcentaje de pacientes adultos con cambios en el colesterol total, triglicéridos, LDL-colesterol y HDL-colesterol con respecto al valor basal a niveles clínicamente significativos por indicación.

Analito de laboratorio	Indicación	Rama de tratamiento	N	Pacientes n (%)
Colesterol total ≥240 mg/dl	Esquizofrenia ^a	Quetiapina	137	24 (18%)
		Placebo	92	6 (7%)
	Depresión bipolar ^b	Quetiapina	463	41 (9%)
		Placebo	250	15 (6%)
Triglicéridos ≥200 mg/dl	Esquizofrenia ^a	Quetiapina	120	26 (22%)
		Placebo	70	11 (16%)
	Depresión bipolar ^b	Quetiapina	436	59 (14%)
		Placebo	232	20 (9%)
LDL-Cholesterol ≥ 160 mg/dl	Esquizofrenia ^a	Quetiapina	na ^a	na ^a
		Placebo	na ^a	na ^a
	Depresión bipolar ^b	Quetiapina	465	29 (6%)
		Placebo	256	12 (5%)
HDL-Cholesterol ≤ 40 mg/dl	Esquizofrenia ^a	Quetiapina	na ^a	na ^a
		Placebo	na ^a	na ^a
	Depresión bipolar ^b	Quetiapina	393	56 (14%)
		Placebo	214	29 (14%)

a: 6 semanas de duración

b: 8 semanas de duración

c: Parámetros no medidos en los estudios de registro de Etiasel® para esquizofrenia. Los parámetros lipídicos tampoco se midieron en los estudios de registro para manía bipolar.

Niños y adolescentes: La Tabla 3 muestra el porcentaje de niños y adolescentes con cambios en el colesterol total, triglicéridos, LDL-colesterol y HDL-colesterol con respecto al valor basal en ensayos clínicos con Etiasel®.

Tabla 3: Porcentaje de niños y adolescentes con cambios en el colesterol total, triglicéridos, LDL-colesterol y HDL-colesterol con respecto al valor basal a niveles clínicamente significativos

Analito de laboratorio	Indicación	Rama de tratamiento	N	Pacientes n (%)
Colesterol total ≥200 mg/dl	Esquizofrenia ^a	Quetiapina	107	13 (12%)
		Placebo	56	1 (2%)
	Manía bipolar ^b	Quetiapina	159	16 (10%)
		Placebo	66	2 (3%)

ADRIANA G. JIMENEZ
Farmacéutica
Co-Directora Técnica-Apoderada
M.NV.15.577
AstraZeneca S.A.



Triglicéridos \geq 150 mg/dl	Esquizofrenia ^a	Quetiapina	103	17 (17%)
		Placebo	51	4 (8%)
	Manía bipolar ^b	Quetiapina	149	32 (22%)
		Placebo	60	8 (13%)
LDL-Cholesterol \geq 130 mg/dl	Esquizofrenia ^a	Quetiapina	112	4 (4%)
		Placebo	60	1 (2%)
	Manía bipolar ^b	Quetiapina	169	13 (8%)
		Placebo	74	4 (5%)
HDL-Cholesterol \leq 40 mg/dl	Esquizofrenia ^a	Quetiapina	104	16 (15%)
		Placebo	54	10 (19%)
	Manía bipolar ^b	Quetiapina	154	16 (10%)
		Placebo	61	4 (7%)

a: 13 a 17 años, 6 semanas de duración

b: 10-17 años, 3 semanas de duración

Aumento de peso

Se han observado aumentos de peso en ensayos clínicos. Los pacientes que reciben quetiapina deben recibir monitoreo regular del peso.

Adultos: En ensayos clínicos con Etiasel[®] se han informado los siguientes aumentos de peso.

Tabla 4: Proporción de pacientes con aumento de peso \geq 7% del peso corporal (adultos)

Signo vital	Indicación	Rama de tratamiento	N	Pacientes n (%)
Aumento de peso	Esquizofrenia ^a	Etiasel [®]	391	89 (23%)
		Placebo	206	11 (6%)
	Manía bipolar (monoterapia) ^b	Etiasel [®]	209	44 (21%)
		Placebo	198	13 (7%)
	Manía bipolar (terapia adyuvante) ^c	Etiasel [®]	196	25 (13%)
		Placebo	203	8 (4%)
	Depresión bipolar ^d	Etiasel [®]	554	47 (8%)
		Placebo	295	7 (2%)

a: hasta 6 semanas de duración

b: hasta 12 semanas de duración

c: hasta 3 semanas de duración

d: hasta 8 semanas de duración

Niños y adolescentes: En dos ensayos clínicos con Etiasel[®], uno en manía bipolar y uno en esquizofrenia, los aumentos informados en el peso se incluyen en la tabla que figura a continuación.

Tabla 5: Proporción de pacientes con aumento de peso \geq 7% del peso corporal (niños y adolescentes)

Signo vital	Indicación	Rama de tratamiento	N	Pacientes n (%)
Aumento de peso	Esquizofrenia ^a	Etiasel [®]	111	23 (21%)
		Placebo	44	3 (7%)
	Manía bipolar ^b	Etiasel [®]	157	18 (12%)
		Placebo	68	0 (0%)

a: 6 semanas de duración

b: 3 semanas de duración

El cambio medio en el peso corporal en el ensayo de esquizofrenia fue de 2,0 kg en el grupo de Etiasel[®] y de -0,4 kg en el grupo de placebo, y en el ensayo de manía bipolar fue de 1,7 kg en el grupo de Etiasel[®] y de 0,4 kg en el grupo de placebo.

En un estudio abierto que enroló pacientes de los ensayos pediátricos anteriores, 63% de los pacientes (241/380) completaron 26 semanas de tratamiento con Etiasel[®]. Después de 26 semanas de tratamiento, el aumento medio en el peso corporal fue de 4,4 kg. Cuarenta y cinco por ciento de los pacientes aumentó \geq 7% de su peso corporal no ajustado por crecimiento normal. Con el fin de ajustar por crecimiento normal durante 26 semanas, se empleó un



aumento de al menos 0,5 desviaciones estándares con respecto al valor basal en el IMC como medida de un cambio clínicamente significativo; 18,3% de los pacientes tratados con Etiasel[®] cumplieron este criterio después de 26 semanas de tratamiento.

Al tratar pacientes pediátricos con Etiasel[®] por cualquier indicación, debe evaluarse el aumento de peso en función del esperado por el crecimiento normal.

Elevación de transaminasas

Se han informado elevaciones asintomáticas, transitorias y reversibles de las transaminasas séricas (principalmente ALT). En ensayos de esquizofrenia en adultos, la proporción de pacientes con elevaciones de transaminasas > 3 veces los límites superiores del rango de referencia normal en un grupo de ensayos de 3 a 6 semanas, controlados con placebo, fue de aproximadamente 6% (29/483) para Etiasel[®] en comparación con 1% (3/194) para el placebo. En ensayos de manía bipolar aguda en adultos, la proporción de pacientes con elevaciones de transaminasas > 3 veces los límites superiores del rango de referencia normal en un grupo de ensayos de 3 a 12 semanas, controlados con placebo, fue de aproximadamente 1% tanto para Etiasel[®] (3/560) como para el placebo (3/294). Estas elevaciones de las enzimas hepáticas ocurrieron generalmente en las primeras 3 semanas de tratamiento farmacológico y rápidamente volvieron a los niveles previos al estudio con el tratamiento en curso con Etiasel[®]. En ensayos de depresión bipolar, la proporción de pacientes con elevaciones de transaminasas > 3 veces los límites superiores del rango de referencia normal en dos ensayos de 8 semanas, controlados con placebo, fue de 1% (5/698) para Etiasel[®] y de 2% (6/347) para el placebo.

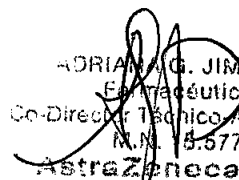
El uso concomitante de Etiasel[®] con inductores de la enzima hepática tales como carbamazepina o fenitoína reduce sustancialmente las concentraciones plasmáticas de la quetiapina, lo cual podría afectar la eficacia de la terapia con Etiasel[®]. En pacientes que reciben un inductor de la enzima hepática, se debe iniciar el tratamiento con Etiasel[®] solamente si el médico considera que los beneficios de Etiasel[®] superan los riesgos de la remoción del inductor de la enzima hepática. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual, y si fuera necesario, reemplazarlo por un no inductor (ej. valproato de sodio).

Hiperglucemia y Diabetes mellitus

Se ha informado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte, en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo quetiapina. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías en la glucosa es complicada por la posibilidad de aumento del riesgo de fondo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y la creciente incidencia de diabetes mellitus en la población general. Dados estos factores de confusión, no se comprende completamente la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia. Sin embargo, estudios epidemiológicos sugieren un riesgo aumentado de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia emergente del tratamiento en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. No se dispone de estimaciones del riesgo precisas de las reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser monitoreados periódicamente con respecto al empeoramiento del control de la glucosa. Los pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos deben realizarse pruebas de glucosa en sangre en ayunas al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el mismo.

Todo paciente tratado con antipsicóticos atípicos debe ser monitoreado en cuanto a síntomas de hiperglucemia, incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad. Los pacientes que desarrollen síntomas de hiperglucemia durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos deben efectuarse pruebas de glucosa en sangre en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se ha resuelto al suspender el antipsicótico atípico, no obstante, algunos pacientes requirieron la continuación del tratamiento antidiabético a pesar de interrumpirse el fármaco sospechoso.


ADRIAN G. JIMENEZ
Farmacéutico
Co-Director Técnico Apoderado 8
M.N. 5.577
AstraZeneca S.A.



Adultos

Tabla 6: Glucosa en ayunas - Proporción de pacientes que cambian a ≥ 126 mg/dl en estudios a corto plazo (≤ 12 semanas) controlados con placebo

Analito de laboratorio	Cambio de categoría (al menos una) con respecto al valor inicial	Rama de tratamiento	N	Pacientes n (%)
Glucosa en ayunas	Normal a Alta (<100 mg/dl a ≥ 126 mg/dl)	Quetiapina	2907	71 (2,4%)
		Placebo	1346	19 (1,4%)
	Fronteriza a Alta (≥ 100 mg/dl y <126 mg/dl) a ≥ 126 mg/dl	Quetiapina	572	67 (11,7%)
		Placebo	279	33 (11,8%)

En un ensayo de 24 semanas (controlado con fármaco activo, 115 pacientes tratados con Etiasel[®]) diseñado para evaluar el estado de la glucemia con la prueba de tolerancia oral a la glucosa en todos los pacientes, en la semana 24 la incidencia de un nivel de glucosa posterior al desafío con glucosa emergente del tratamiento ≥ 200 mg/dl fue de 1,7% y la incidencia de un nivel de glucosa en sangre en ayunas emergente del tratamiento ≥ 126 mg/dl fue de 2,6%. El cambio medio en la glucosa en ayunas con respecto al valor basal fue de 3,2 mg/dl y el cambio medio en la glucosa a las 2 horas con respecto al valor basal fue de -1,8 mg/dl para quetiapina. En dos ensayos clínicos de retiro aleatorizados, controlados con placebo, de mantenimiento en el trastorno bipolar, con exposición media de 213 días para Etiasel[®] (646 pacientes) y de 152 días para el placebo (680 pacientes), la variación media de la glucosa con respecto al valor basal fue de 5,0 mg/dl para Etiasel[®] y de -0,05 mg/dl para el placebo. La tasa ajustada por exposición de cualquier aumento del nivel sanguíneo de glucosa (≥ 126 mg/dl) en pacientes, más de 8 horas desde una comida, fue de 18,0 por 100 paciente años para Etiasel[®] (10,7% de los pacientes, n = 556) y de 9,5 para el placebo por 100 paciente años (4,6% de los pacientes, n = 581) (sin embargo, en algunos pacientes puede no haberse excluido la ingesta de calorías provenientes de líquidos durante el período de ayuno).

Niños y adolescentes

En un estudio de monoterapia con Etiasel[®], controlado con placebo, de pacientes adolescentes (13-17 años de edad) con esquizofrenia (6 semanas de duración), la variación media en los niveles de glucosa en ayunas para Etiasel[®] (n = 138) en comparación con placebo (n = 67) - 0,75 mg/dl en comparación con -1,70 mg/dl. En un estudio de monoterapia con Etiasel[®], controlado con placebo, de pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) con manía bipolar (3 semanas de duración), el cambio medio en el nivel de glucosa en ayunas para Etiasel[®] (n = 170) en comparación con placebo (n = 81) era de 3,62 mg/dl en comparación con -1,17 mg/dl. Ningún paciente en ninguno de los estudios con un nivel inicial de glucosa en ayunas normal (<100 mg/dl) o un nivel inicial de glucosa en ayunas fronterizo (≥ 100 mg/dl y <126 mg/dl) tuvo un nivel de glucosa en sangre emergente del tratamiento ≥ 126 mg/dl.

Priapismo

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

Regulación de la temperatura corporal

Si bien no se ha reportado con Etiasel[®], la perturbación de la capacidad del organismo para reducir la temperatura corporal central ha sido atribuida a los agentes antipsicóticos. Se aconseja precaución apropiada al prescribir Etiasel[®] a pacientes que experimentarán condiciones que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ej.

ADRIANA JIMENEZ
 Farmacéutica 19
 Co-Directora Técnica-Apoderada
 M.N. 19577
 AstraZeneca S.A.



ejercicios extenuantes, exposición a calor extremo, recibir medicación concomitante con actividad anticolinérgica o estar expuesto a deshidratación.

Disfagia

Se han asociado alteración de la movilidad esofágica y aspiración con el uso de fármacos antipsicóticos. La neumonía aspirativa es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada, en particular, los que padecen demencia tipo Alzheimer avanzada. Etiasel® y otros fármacos antipsicóticos deben usarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía aspirativa.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

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

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

El efecto de otros fármacos con Quetiapina

Fenitoína

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

Valproato

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

Tioridazina

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

Cimetidina

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

Inhibidores del P450 3A

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

Fluoxetina, Imipramina, Haloperidol, y Risperidona

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



Efecto de la Quetiapina sobre otros fármacos**Lorazepam**

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

Valproato

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

Litio

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

Antipirina

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

Embarazo:**Embarazo Categoría C**

El potencial teratogénico de la Quetiapina se estudió en ratas Wistar y en conejos Dutch Belted administrados durante el período de organogénesis. No se detectó ninguna evidencia de efecto teratogénico en las ratas con dosis de 25 a 200 mg/kg o 0,3 a 2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m² o en conejos con 25 a 100 mg/kg o 0,6 a 2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m². Sin embargo, hubo evidencia de toxicidad embrio-fetal. Se detectaron retrasos en la osificación esquelética de los fetos de ratas con dosis de 50 y 200 mg/kg (0,6 y 2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m²) y en conejos con 50 y 100 mg/kg (1,2 y 2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m²). El peso corporal fetal se redujo en los fetos de ratas con 200 mg/kg y en los fetos de conejos con 100 mg/kg (2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m² para ambas especies). Hubo un aumento de la incidencia de una anomalía menor de partes blandas (pliegue carpiano/tarsal) en los fetos de conejos con una dosis de 100 mg/kg (2,4 veces la dosis humana máxima en base mg/m²). Se observó evidencia de toxicidad materna (es decir, disminuciones en el aumento de peso corporal y/o muerto) con la dosis alta en el estudio de ratas y con todas las dosis en el estudio de conejos. En un estudio reproductivo peri/postnatal llevado a cabo en ratas, no se observaron efectos relacionados con el fármaco con dosis de 1, 10, y 20 mg/kg o 0,01, 0,12, y 0,24 veces la dosis humana máxima en base mg/m². Sin embargo, en un estudio peri/postnatal preliminar, hubo aumentos en la muerte fetal y de crías, y disminuciones en el peso medio de las crías con 150 mg/kg, o 3,0 veces la dosis humana máxima en base mg/m².

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

Trabajo de Parto y Parto:

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

Período de Lactancia:

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

Uso Pediátrico:

En general, las reacciones adversas observadas en niños y adolescentes durante los ensayos clínicos fueron similares a las de la población adulta con pocas excepciones. Ocurrieron aumentos de la presión arterial sistólica y diastólica en niños y adolescentes y no se produjeron

en los adultos. La hipotensión ortostática se produjo con más frecuencia en los adultos (4-7%) en comparación con los niños y adolescentes (<1%).

Esquizofrenia

La eficacia y seguridad de Etiasel® en el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes de 13 a 17 años se demostró en un ensayo de seis semanas, doble ciego, controlado con placebo.

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Etiasel® en pacientes pediátricos menores de 13 años de edad con esquizofrenia.

Mantenimiento

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Etiasel® en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. No se ha establecido la seguridad y efectividad de Etiasel® en el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en ninguna población de pacientes, incluyendo pacientes pediátricos.

Manía bipolar

La eficacia y seguridad de Etiasel® en el tratamiento de la manía en niños y adolescentes de 10 a 17 años con trastorno bipolar I se demostraron en un ensayo de 3 semanas, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico.

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Etiasel® en pacientes pediátricos de menos de 10 años de edad con manía bipolar.

Depresión bipolar

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Etiasel® en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad con depresión bipolar.

Se observaron algunas diferencias en la farmacocinética de la quetiapina entre niños/adolescentes (10 a 17 años de edad) y adultos. Cuando se ajustó por el peso, el AUC y la Cmax de quetiapina fueron 41% y 39% menores, respectivamente, en niños y adolescentes en comparación con los adultos. La farmacocinética del metabolito activo, norquetiapina, fue similares entre los niños/adolescentes y los adultos después de ajustar por el peso.

Uso Geriátrico:

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

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

Dado los efectos primarios en el sistema nervioso central, quetiapina puede interferir en las actividades que requieren alerta mental y puede causar somnolencia. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos sobre no manejar u operar maquinarias, hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

REACCIONES ADVERSAS

Las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) con Etiasel® más frecuentemente informadas son somnolencia, mareo, boca seca, astenia leve, estreñimiento, taquicardia, hipotensión ortostática y dispepsia.

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

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



Las frecuencias de los eventos adversos se clasifican de acuerdo a lo siguiente: Muy común (>1/10), común (>1/100, <1/10), poco frecuente (>1/1000, <1/100), raro (>1/10,000, <1/1000) y muy raro (<1/10,000).

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Común: Leucopenia¹

Poco frecuente: Eosinofilia, trombocitopenia

Desconocido: Neutropenia¹

Trastornos del sistema inmune

Poco frecuente: Hipersensibilidad

Muy raro: Reacción anafiláctica⁶

Trastornos endocrinológicos

Común: Hiperprolactinemia¹⁶

Trastornos metabólicos y nutricionales

Común: Apetito aumentado

Muy raro: Diabetes Mellitus^{1,5,16}

Trastornos psiquiátricos

Común: Sueños anormales y pesadillas

Trastornos del sistema nervioso

Muy comunes: Mareo,^{4,17} somnolencia^{2,17}, dolor de cabeza

Común: Sincope,^{4,17} síntomas extrapiramidales^{1,13}, disartria

Poco frecuente: Convulsión,¹ Síndrome de la pierna inquieta, disquinesia tardía¹

Trastornos cardíacos

Común: Taquicardia⁴

Trastornos de la vista

Común: Visión borrosa

Trastornos vasculares

Común: hipotensión ortostática^{4,17}

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínico

Común: Rinitis

Trastornos gastrointestinales

Muy común: Boca seca

Común: Estreñimiento, dispepsia

Poco frecuente: Disfagia⁸

Trastornos hepato-biliares

Raro: Ictericia⁶

Muy raro: Hepatitis⁶

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raro: Angioedema,⁶ síndrome de Stevens-Johnson⁶

Trastornos del sistema reproductor y de la mama

Raro: Priapismo, galactorrea

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy común: Síntomas de abstinencia (discontinuación)^{1,10}

Común: Astenia leve, edema periférico, irritabilidad

Raro: Síndrome neuroléptico maligno¹

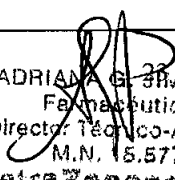
Investigaciones

Muy común: Elevaciones de los niveles de triglicéridos en suero,¹¹ elevaciones en el colesterol total (predominantemente colesterol LDL)¹², disminuciones en el colesterol HDL,¹⁸ aumento de peso⁹

Común: Elevaciones de las transaminasas séricas (ALT, AST),³ disminución de recuento de neutrófilo, glucosa en sangre aumentada en los niveles de hiperglicemia⁷

Poco frecuente: Elevaciones de los niveles de gamma-GT,³ disminución de recuento de plaquetas¹⁴




ADRIANA G. SIMENEZ
Farmacéutica
Co-Directora Técnico-Apoderada
M.N. 5.577
AstraZeneca S.A.

Raro: Elevaciones en sangre de creatinfosfoquinasa,¹⁵ tromboembolismo venoso¹

- (1) Véase Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para Uso.
- (2) Se puede producir somnolencia generalmente durante las primeras dos semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de Etiasel®.
- (3) Se observaron elevaciones asintomáticas de transaminasas séricas (ALT, AST) o de niveles de gamma-GT en algunos pacientes administrados con Etiasel®.
- (4) Al igual que con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa 1 adrenérgica, Etiasel® puede inducir hipotensión ortostática, asociada a mareo, taquicardia y en algunos pacientes síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de dosis (Ver Advertencias y precauciones).
- (5) Muy raramente se han comunicado casos de exacerbación de diabetes pre-existente.
- (6) Cálculo de frecuencia para estos RAMs ha sido tomado a partir de los datos de comercialización solamente.
- (7) Glucosa en sangre en período de ayunas $\geq 7,0$ mmol/l o glucosa en sangre no en período de ayunas $\geq 11,1$ mmol/l por lo menos en una ocasión.
- (8) Se observó un aumento en el índice de disfagia con Etiasel® vs. placebo en los ensayos clínicos en depresión bipolar.
- (9) Basado en $>7\%$ aumento en el peso corporal a partir del estado basal. Ocurre predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.
- (10) Se han observado los siguientes síntomas de abstinencia en forma más frecuente en ensayos clínicos monoterapia controlados con placebo, que evaluó los síntomas de discontinuación: insomnio, náusea, dolor de cabeza, diarrea, vómito, mareo e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones disminuyó significativamente tras 1 semana post-discontinuación.
- (11) 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 por lo menos una ocasión.
- (12) 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 por lo menos una ocasión. Se ha observado frecuentemente un aumento en el colesterol LDL de ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). Un cambio promedio entre pacientes que presentaron este aumento fue de 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mg/dl).
- (13) Véase texto a continuación.
- (14) Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/l$ por lo menos en una ocasión.
- (15) Basado en informes de eventos adversos de ensayos clínicos de aumento de creatinfosfoquinasa en sangre no asociado con síndrome neuroléptico maligno.
- (16) Niveles de prolactina (pacientes > 18 años de edad): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) hombres; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) mujeres en cualquier momento.
- (17) Puede llevar a disminuciones.
- (18) Colesterol HDL: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) hombres; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) mujeres en cualquier momento.

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

En ensayos clínicos controlados con placebo en depresión bipolar a corto plazo, la incidencia agregada de los síntomas extrapiramidales fue de 8,9% para ETIASSEL comparado con el 3,8% para placebo, aunque la incidencia de los eventos adversos individuales fueron generalmente bajos y no excedieron el 4% en ninguno de los grupos de tratamiento. En ensayos clínicos controlados con placebo en esquizofrenia y trastorno bipolar a corto plazo, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue similar a la de placebo (esquizofrenia: 7,8% para Etiasel® y 8,0% para placebo; trastorno bipolar: 11,2% para ETIASSEL y 11,4% para placebo).

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

Niños y adolescentes (10 a 17 años de edad)

Los mismos RAMs descritos precedentemente para adultos deben considerarse para niños y adolescentes. La siguiente tabla resume los RAMs que se producen en una categoría de mayor frecuencia en pacientes pediátricos y adolescentes (10-17 años de edad) que en la población adulta o los RAMs que han sido identificados en la población adulta.

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

Trastornos metabólicos y nutricionales

Muy común: Apetito aumentado

Investigaciones:

Muy común: Elevaciones en prolactina¹, aumento de la presión arterial²

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: síntomas extrapiramidales³

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Común: Irritabilidad⁴

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

(2) Basados en cambios sobre umbrales clínicamente significativos (adaptado de los criterios del Instituto Nacional de Salud) o elevaciones >20 mmHg para presión arterial sistólica o >10 mmHg para presión arterial diastólica en cualquier momento en dos ensayos agudos controlados con placebo (3-6 semanas) en niños y adolescentes).

(3) Véase Propiedades farmacodinámicas.

(4) Nota: La frecuencia es consistente con la observada en adultos, pero la irritabilidad puede asociarse con diferentes implicancias clínicas en niños y adolescentes comparado con adultos.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE FÁRMACOS

Etiase[®] no ha sido estudiado sistemáticamente en animales o en seres humanos en cuanto a su potencial para abuso, tolerancia o dependencia física. Si bien los ensayos clínicos no revelaron ninguna tendencia a comportamiento de búsqueda de sustancias, estas observaciones no fueron sistemáticas y no es posible predecir sobre la base de esta experiencia limitada el grado en que un fármaco con actividad sobre el SNC se utilizará indebidamente, desviará, y/o se abusará del mismo una vez comercializado. En consecuencia, los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente con referencia a antecedentes de abuso de sustancias, y tales pacientes deben ser observados de cerca para detectar signos de abuso o uso indebido de Etiase[®], por ejemplo, desarrollo de tolerancia, aumento de dosis, comportamiento de búsqueda de sustancias.

SOBREDOSIS

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

Tratamiento de la Sobredosis.

En caso de una sobredosis aguda, establecer y mantener una vía respiratoria y asegurar una adecuada oxigenación y ventilación. Se debe considerar el lavado gástrico (después de la intubación, si el paciente está inconsciente) y la administración de carbón activado junto con un laxante. La posibilidad de obnubilación, convulsión o reacción distónica cabeza o cuello luego de la sobredosis puede aumentar el riesgo de aspiración por vómitos. El monitoreo cardiovascular debe comenzar inmediatamente y debe incluirse el monitoreo electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias. Si se administra la terapia antiarrítmica, la disopiramida, procainamida y quinidina acarrearán un peligro teórico de efectos aditivos que prolongan el QT cuando se administran a pacientes con sobredosis aguda de

Etiase[®]. De manera similar es razonable esperar que las propiedades bloqueadoras α -adrenérgicas del bretilio podrían ser aditivas para aquellas de Quetiapina, causando una hipotensión problemática

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

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

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

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

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

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

MODO DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C.

PRESENTACIONES:

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

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

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

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

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

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

ETIASSEL[®] es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 54.730

Elaborado en:

AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Reino Unido

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

Tel: 0800 333 1247

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

Fecha última de revisión: Julio 2010 (UK-SPC 22/01/2010) – (FDA 02/12/2009)

Prospecto aprobado por la ANMAT Disp. N°

ADRIANA J. JIMENEZ
Farmacéutica
Co-Director Técnico-Apoderada
M.N. 14.577
AstraZeneca S.A.