



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2994

BUENOS AIRES, 27 ABR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003552-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SEROQUEL XR / QUETIAPINA FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 50mg – 150mg – 200mg – 300mg – 400mg, aprobada por Certificado N° 46.865.

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

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

AS



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2994

Que a fojas 598 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SEROQUEL XR / QUETIAPINA FUMARATO, aprobada por Certificado N° 46.865 y Disposición N° 0776/98, propiedad de la firma LABORATORIOS BAGO S.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 206.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0776/98 los prospectos autorizados por las fojas 2 a 69, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.865 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

AS



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2994

ARTICULO 4º. - 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° 1-0047-0000-003552-11-0

DISPOSICION N°

2994


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

js




"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2994**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.865 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS BAGO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SEROQUEL XR / QUETIAPINA FUMARATO,
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA 50mg – 150mg – 200mg – 300mg – 400mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0776/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-013250-97-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7002/10.-	Prospectos de fs. 2 a 206, corresponde desglosar de fs. 2 a 69.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS BAGO S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 46.865 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días...**27 ABR 2011**..., del mes de.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-003552-11-0

DISPOSICIÓN Nº

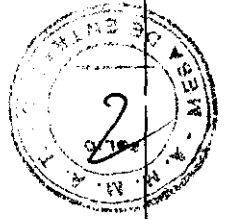
js

2994

Dr. Orsingher

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



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

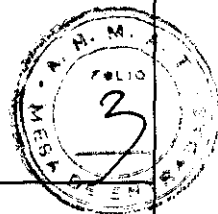
Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA Psi IV

Industria Inglesa

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

Quetiapina (como Quetiapina Fumarato)	50,00 mg
Lactosa Monohidrato	125,72 mg
Celulosa Microcristalina	125,72 mg
Citrato de Sodio	36,00 mg
Hipromelosa	150,00 mg
Estearato de Magnesio	5,00 mg
Recubrimiento del comprimido:	
Hipromelosa	7,35 mg
Macrogol 400	2,21 mg
Dióxido de Titanio	2,72 mg
Óxido Férrico Rojo	0,11 mg
Óxido Férrico Amarillo	0,11 mg



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

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

Recubrimiento del comprimido:

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

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

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

Recubrimiento del comprimido:

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

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

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

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

Recubrimiento del comprimido:

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

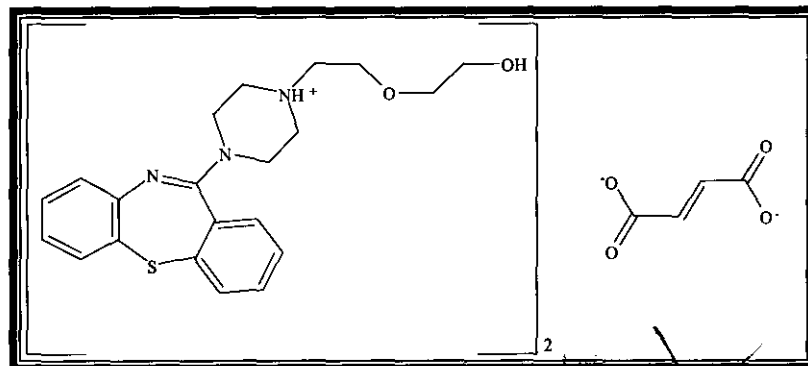
Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de "Seroquel XR® 400" contiene:

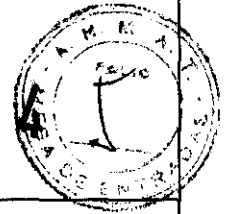
Quetiapina (como Quetiapina Fumarato)	400,00 mg
Lactosa Monohidrato	15,50 mg
Celulosa Microcristalina	15,60 mg
Citrato de Sodio	100,00 mg
Hipromelosa	261,00 mg
Estearato de Magnesio	17,40 mg

Recubrimiento del comprimido:

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

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



**DESCRIPCIÓN**

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

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

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

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico.

Código ATC N05AH04

INDICACIONES**Esquizofrenia**

Seroquel XR[®] está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia. (DSM IV) incluyendo la prevención de recaídas en pacientes esquizofrénicos estables que han sido tratados con **Seroquel XR[®]**.

La eficacia de **Seroquel XR[®]** en la esquizofrenia se estableció en un ensayo de 6 semanas y en un ensayo de mantenimiento en adultos con esquizofrenia así como mediante extrapolación a partir de ensayos clínicos de 6 semanas en adultos con esquizofrenia tratados con **Seroquel XR[®]**.

Trastorno bipolar

Seroquel XR[®] está indicado para:

Tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I tanto como monoterapia o como adyuvante a la terapia con litio o valproato.

La eficacia de **Seroquel XR[®]** en episodios maníacos o mixtos del trastorno bipolar I se estableció en un ensayo de tres semanas de duración en adultos con manía o episodios mixtos asociados con trastorno bipolar I así como por extrapolación a partir de un

ensayo de monoterapia de 12 semanas y un ensayo en combinación de tres semanas en adultos con episodios maníacos asociados con trastorno bipolar I tratados con **Seroquel XR®**.

Tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar.

La eficacia de **Seroquel XR®** se estableció en un ensayo de 8 semanas de duración en adultos con trastorno bipolar I o II tratados con **Seroquel XR®**.

Prevención de la recurrencia en tratamiento de mantenimiento de trastornos bipolares (manía, mezcla o episodios depresivos) como monoterapia o en combinación con litio o valproato.

La eficacia en el tratamiento como monoterapia fue establecida en un estudio con control de placebo. La eficacia en el tratamiento combinado se estableció a partir de diferentes ensayos de mantenimiento en adultos con trastorno bipolar I tratados con **Seroquel XR®**.

Tratamiento Coadyuvante del Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

Seroquel XR® está indicado como tratamiento coadyuvante de la terapia con antidepresivos para el tratamiento del TDM. La eficacia de **Seroquel XR®** como tratamiento coadyuvante a los antidepresivos en el trastorno depresivo mayor se estableció en dos ensayos de 6 semanas en adultos con TDM que tuvieron previamente una respuesta inadecuada al tratamiento antidepresivo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de **Seroquel XR®**, como con otros fármacos que tienen eficacia en el tratamiento de esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor (MDD), es desconocido. Sin embargo, se cree que la eficacia de esta droga en la esquizofrenia es mediada a través de una combinación de acciones sobre el receptor dopaminérgico tipo 2 (D2) y el receptor serotoninérgico tipo 2 (5HT2) con el metabolito N-desalquil quetiapina (norquetiapina), el cual presenta una actividad similar sobre D2 pero con mayor actividad sobre los receptores 5HT2A que la droga madre. La eficacia de quetiapina en la depresión bipolar puede ser explicada parcialmente por la alta

afinidad y los potentes efectos inhibitorios que la norquetiapina produce en el transportador de noradrenalina.

El antagonismo sobre otros receptores que no sean dopaminérgicos y serotoninérgicos con afinidades similares o mayores puede explicar algunos de los otros efectos de quetiapina y norquetiapina: el antagonismo sobre los receptores histaminérgicos H_1 puede explicar la somnolencia, el antagonismo sobre los receptores adrenérgicos α_{1B} puede explicar la hipotensión ortostática y el antagonismo sobre los receptores muscarínicos M_1 puede explicar los efectos anticolinérgicos.

Farmacodinamia

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

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

Receptor	Quetiapina	Norquetiapina
Dopamina D_1	428	99,8
Dopamina D_2	626	489
Serotonina $5HT_{1A}$	1040	191
Serotonina $5HT_{2A}$	38	2,9
Transportador de Norepinefrina	> 10000	34,8
Histamina H_1	4,41	1,15
Adrenérgico α_{1B}	14,6	46,4
Adrenérgico α_2	617	1290
Muscarínico M_1	1086	38,3
Benzodiazepina	> 10000	> 10000

*Constante de inhibición, en nanomoles



Farmacocinética

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

Absorción

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

Distribución

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

diazepam a la albúmina sérica humana. A su vez, ni la warfarina ni el diazepam alteraron la unión de la Quetiapina.

Metabolismo y eliminación

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

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

Edad

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

Sexo

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

Raza.

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

Hábito de fumar

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

Insuficiencia renal

Los pacientes con deterioro renal severo (*clearance* de creatinina [Cl_{cr}] = 10-30 ml/min/1,73m², n=8) tuvieron un *clearance* oral medio un 25 % más bajo que los sujetos normales (Cl_{cr} >80 ml/min/1,73m², n=8), pero las concentraciones plasmáticas de Quetiapina en sujetos con insuficiencia renal estuvieron dentro del rango de

concentraciones observadas en sujetos normales que recibieron la misma dosis. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

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

Interacciones entre fármacos

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

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

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

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

Estudios clínicos

Esquizofrenia

La eficacia de Seroquel XR® en el tratamiento de la esquizofrenia se demostró en un estudio con control de placebo, de dosis fija, de 6 semanas de duración, a corto plazo en pacientes hospitalizados y pacientes ambulatorios con esquizofrenia (n=573) que

cumplían con los criterios DSM IV para esquizofrenia. Se administró **Seroquel XR[®]** (una vez al día) a razón de 300 mg el Día 1, y la dosis se aumentó a 400 mg o 600 mg el Día 2, u 800 mg el Día 3. El criterio primario fue el cambio en la puntuación total de la Escala para Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) desde la admisión hasta el final del tratamiento (Día 42). Las dosis de **Seroquel XR[®]** de 400 mg, 600 mg y 800 mg una vez al día fueron superiores al placebo en la puntuación total de la PANSS el Día 42.

En un estudio a más largo plazo, en pacientes ambulatorios adultos clínicamente estables (n=171), que cumplían con los criterios DSM-IV para esquizofrenia, que permanecieron estables después de 16 semanas de tratamiento abierto con dosis flexibles de **Seroquel XR[®]** (400-800 mg/día), fueron aleatorizados a placebo o a continuar con la dosis de **Seroquel XR[®]** (400-800 mg/día) que venían recibiendo, a fin de observar posibles recaídas durante la fase de continuación (mantenimiento) a doble ciego. La estabilización durante la fase de diseño abierto se definió como la recepción de una dosis estable de **Seroquel XR[®]**, una puntuación de la Escala de Impresión Clínica Global para Gravedad de Síntomas (CGI-S) ≤ 4 y una puntuación de PANSS de ≤ 60 desde el inicio hasta el final de esta fase abierta (con ningún incremento ≥ 10 puntos en la puntuación PANSS total). La recaída durante la fase doble ciego se definió como un aumento $\geq 30\%$ en la puntuación PANSS total, o una puntuación de la Escala Impresión Clínica Global para Mejoría (CGI-I) ≥ 6 , u hospitalización debido al empeoramiento de la esquizofrenia, o necesidad de cualquier otra medicación antipsicótica. Los pacientes que recibieron **Seroquel XR[®]** experimentaron un tiempo hasta la recaída mayor que los del grupo placebo, con una diferencia estadísticamente significativa.

Trastorno bipolar

Episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar

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

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

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

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

Manía bipolar

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

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

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

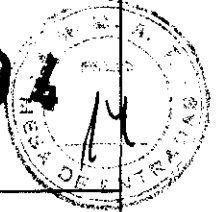
Los resultados de los estudios se describen a continuación:

- Monoterapia

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

- Tratamiento adyuvante

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



- Prevención de la recurrencia en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar como monoterapia o en combinación con Litio o Valproato

En un estudio a largo plazo (hasta 2 años de tratamiento, con una exposición media de Quetiapina de 191 días) que evalúa la prevención de recurrencia en pacientes con episodios de ánimo maníaco, depresivo o mixto, la quetiapina fue superior al placebo en cuanto al aumento del tiempo de recurrencia de cualquier evento anímico (maníaco, 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 aparece asociado con un tiempo aumentado de recurrencia de un episodio anímico.

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

En ambos estudios, **Seroquel®** fue superior al placebo en aumentar el tiempo hasta la recurrencia de cualquier evento del estado de ánimo. El efecto del tratamiento estuvo

presente tanto para los episodios maníacos como para los depresivos. El efecto de **Seroquel**[®] fue independiente de cualquier subgrupo específico (estabilizador del estado de ánimo asignado, sexo, edad, raza, episodio bipolar más reciente, o curso de ciclado rápido).

- Trastorno Depresivo Mayor, Terapia Coadyuvante a Antidepresivos

La eficacia de **Seroquel XR**[®] como tratamiento complementario a los antidepresivos en el tratamiento de TDM se demostró en dos ensayos de 6 semanas controlado con placebo, de dosis fija (n = 936). **Seroquel XR**[®] 150 mg/día o 300 mg/día se administró como tratamiento complementario a los tratamientos antidepresivos actuales en pacientes que habían mostrado previamente una respuesta inadecuada a por lo menos un antidepresivo. **Seroquel XR**[®] se administró como 50 mg/día los días 1 y 2, y se aumentó a 150 mg/día en el día 3 para ambos grupos de dosis. En el día 5, la dosis se aumentó a 300 mg/día en el grupo de dosis de 300 mg/día de dosis fija. Se definió como respuesta inadecuada tener persistencia de síntomas depresivos para el episodio actual (puntuación total de HAM-D ≥ 20) a pesar de utilizar un antidepresivo durante 6 semanas o por encima de la dosis mínima efectiva rotulada. La puntuación total media de la HAM-D al inicio fue de 24, y 17% de los pacientes tuvieron puntuación de 28 o más. Los pacientes estaban con diversos antidepresivos, previos al ingreso al estudio incluyendo ISRS (paroxetina, fluoxetina, sertralina, escitalopram o citalopram), IRSN, (duloxetina y venlafaxina) TCA (amitriptilina) y otros (bupropion).

El criterio de valoración primario en estos ensayos fue el cambio desde el inicio hasta la semana 6 en la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), una escala de 10 ítems valorados por el clínico para evaluar el grado de sintomatología depresiva (tristeza aparente, tristeza informada, tensión interna, reducción del sueño, reducción del apetito, dificultades de concentración, cansancio, incapacidad de sentir, pensamientos pesimistas, y pensamientos suicidas) con puntajes totales que van de 0 (ausencia de características depresivas) a 60 (puntuación máxima).

Seroquel XR[®] 300 mg una vez al día como tratamiento coadyuvante a otra terapia antidepresiva fue superior a los antidepresivos solos en la reducción de la puntuación total de MADRS en ambos ensayos. **Seroquel XR**[®] 150 mg una vez al día como

tratamiento coadyuvante fue superior a la terapia de antidepresivos solos en la reducción de la puntuación total de MADRS en un ensayo.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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

Esquizofrenia

Dosis habitual para el tratamiento agudo

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

Tratamiento de mantenimiento

Si bien no se dispone de un conjunto de evidencia para abordar específicamente durante cuánto tiempo debe permanecer bajo tratamiento un paciente tratado con **Seroquel XR®**, un estudio de esquizofrenia a más largo plazo con **Seroquel XR®** ha mostrado que este fármaco es efectivo en demorar el tiempo hasta la recaída en pacientes que estaban estabilizados con **Seroquel XR®** con dosis de 400 a 800 mg/día durante 16 semanas (Ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS- FARMACOLOGÍA CLÍNICA- Estudios Clínicos”). Se debe reevaluar periódicamente a los pacientes para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento y la dosis adecuada para tal tratamiento (Ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLÍNICA- Estudios Clínicos”).

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

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

Esquema de dosificación recomendado

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

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

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

Esquema de dosificación recomendado

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

Para la prevención de recurrencias en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar

Para la prevención de recurrencia de episodios maníacos, depresivos o mixtos en trastorno bipolar, los pacientes que respondieron a Seroquel XR® para el tratamiento agudo de trastorno bipolar deben continuar con Seroquel XR® a la misma dosis administrada a la hora de acostarse. La dosis puede ajustarse dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente individual dentro del rango de dosis de 300 a 800 mg/día. Es importante utilizar la dosis eficaz más baja para el tratamiento de mantenimiento.

El mantenimiento de la eficacia en el Trastorno Bipolar I se demostró con **Seroquel®** (administrado dos veces al día con un total de 400 a 800 mg por día) como terapia adyuvante a litio o valproato. Por lo general, en la fase de mantenimiento, los pacientes continuaron con la misma dosis con la que estaban estabilizados durante la fase de estabilización (Ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS- FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Estudios Clínicos). Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento y la dosis adecuada para tal tratamiento (Ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS-FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Estudios Clínicos).

Trastorno Depresivo Mayor, Tratamiento Coadyuvante con Antidepresivos:

Seroquel XR® en un rango de dosis de 150 mg/día hasta 300 mg/día demostró ser eficaz como tratamiento coadyuvante a la terapia con antidepresivos. Comenzar con 50 mg una vez al día por la noche. En el día 3, la dosis puede aumentarse a 150 mg una vez al día por la noche. Hubo aumentos dependientes de la dosis en las reacciones adversas dentro del rango de dosis recomendado de 150 mg/día a 300 mg/día. No se estudiaron las dosis mayores a 300 mg/día.

Dosificación en poblaciones especiales

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

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

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

La eliminación de Quetiapina aumentó en presencia de fenitoína. Pueden requerirse mayores dosis de mantenimiento de Quetiapina cuando se coadministra con fenitoína y

otros inductores enzimáticos tales como carbamazepina y fenobarbital (Ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción").

Reinicio del tratamiento en pacientes previamente discontinuados

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

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

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

Pacientes que pasan de otros antipsicóticos a Seroquel XR®

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Carcinogénesis**

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

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

Las drogas antipsicóticas han mostrado que aumentan de manera crónica los niveles de prolactina en los roedores. Las mediciones séricas en un estudio de toxicidad de 1 año mostraron que la Quetiapina aumentó los niveles de prolactina sérica promedio un máximo de 32 y 13 veces en las ratas macho y hembra, respectivamente. Se hallaron aumentos en las neoplasias mamarias en roedores después de la administración crónica

de otros fármacos antipsicóticos y se considera que fueron mediados por la prolactina. Se desconoce la importancia de este incremento de la incidencia de tumores de la glándula mamaria mediados por prolactina en ratas para el riesgo humano. (Ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Hiperprolactinemia”).

Mutagénesis

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

Deterioro de la fertilidad

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

Toxicología y/o farmacología animal

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

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

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

Los pacientes geriátricos con psicosis relacionada con la demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con el placebo.

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

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

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

Tabla 1

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

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

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

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

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

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

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

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

Evaluación inicial de pacientes por trastorno bipolar

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

una historia clínica psiquiátrica detallada, que incluya antecedentes familiares de suicidio, trastorno bipolar, y depresión.

Hiper glucemia y diabetes

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

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

Tabla 2: Glucemia en Ayunas-Proporción de Pacientes con Desplazamiento a ≥ 126 mg/dl en estudios controlados con placebo de corto plazo (≤ 12 semanas)

Análisis de Laboratorio	Categoría de cambio (al menos una vez) desde la condición inicial	Rama de Tratamiento	N	Pacientes N (%)
Glucemia en Ayunas	Normal a Elevada (<100 mg/dl a ≥ 126 mg/dl)	Quetiapina	2907	71 (2,4%)
		Placebo	1346	19 (1,4%)
	Fronteriza a Elevada (≥ 100 mg/dl a <126 mg/dl) a ≥ 126 mg/dl	Quetiapina	572	67 (11,7%)
		Placebo	279	33 (11,8%)

Adultos

En un ensayo de 24 semanas (con control activo, de 115 pacientes tratados con **Seroquel[®]**) diseñado para evaluar el estado de la glucemia con prueba de tolerancia oral a la glucosa a todos los pacientes, en la semana 24 la incidencia de una glucemia ≥ 200 mg/dl posterior a un desafío con glucosa emergente del tratamiento fue de 1,7% y la incidencia de un nivel de glucosa en sangre en ayunas ≥ 126 mg/dl emergente del tratamiento fue del 2,6%. El cambio medio en la glucemia en ayunas desde el valor basal fue de 3,2 mg/dl y el cambio medio en la glucemia a las 2 horas a partir del valor basal fue de -1,8 mg/dl para Quetiapina.

En 2 ensayos clínicos de retirada a largo plazo, randomizados, controlados con placebo para el mantenimiento bipolar, de exposición promedio de 213 días a **Seroquel[®]** (646 pacientes) y 152 días al placebo (680 pacientes), el cambio medio de la glucemia desde el valor basal fue +5,0 mg/dl para Quetiapina y -0,05 mg/dl para el placebo. La tasa ajustada por exposición de cualquier elevación del nivel de glucosa en sangre (≥ 126 mg/dl) para pacientes con más de 8 horas desde una comida (si bien, algunos pacientes pueden no haber sido excluidos de la ingesta de calorías a partir de líquidos durante el periodo de ayuno) fue de 18,0 por 100 pacientes-años para **Seroquel XR[®]** (10,7% de los pacientes, n=556) y 9,5 para el placebo por 100 pacientes - años (4,6% de los pacientes, n=581).

La Tabla 3 muestra el porcentaje de pacientes con desplazamientos en la glucosa en sangre a ≥ 126 mg/dl desde un valor basal normal en ensayos de terapia coadyuvante para TDM por dosis.

Tabla 3: Porcentaje de pacientes con desplazamientos de glucosa sanguínea desde el valor basal normal a ≥ 126 mg/dl (asumiendo ayuno) en ensayos de terapia coadyuvante para TDM por dosis.

Análisis de Laboratorio	Rama de Tratamiento	N	Pacientes N (%)
Glucosa sanguínea ≥ 126 mg/dl	Placebo	277	17 (6%)
	Seroquel XR® 150 mg	280	19 (7%)
	Seroquel XR® 300 mg	269	32 (12%)

Niños y adolescentes

La seguridad y eficacia de **Seroquel XR®** no se han establecido en pacientes pediátricos y **Seroquel XR®** no está aprobado para pacientes menores de 18 años. En un estudio de monoterapia con **Seroquel®** controlado por placebo de pacientes adolescentes (13-17 años de edad) con esquizofrenia (6 semanas de duración), la media del cambio en los valores de glucemia en ayunas para **Seroquel®** (n=138) en comparación con placebo (n=67) fue -0,75 mg/dl en comparación con -1,70 mg/dl. En un estudio controlado por placebo de monoterapia de **Seroquel®** en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) con manía bipolar (3 semanas de duración), el cambio medio en el valor de glucemia en ayunas para **Seroquel®** (n=170) en comparación con el placebo (n=81) fue de 3,62 mg/dl en comparación con -1,17 mg/dl. Ningún paciente en ningún estudio con un valor de glucemia en ayunas normal (<100 mg/dl) o un nivel de glucemia en ayunas basal límite (≥ 100 mg/dl y <126 mg/dl), tuvo un nivel de glucemia emergente del tratamiento de ≥ 126 mg/dl.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Se ha informado un complejo de síntomas potencialmente fatal, a veces denominado Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), en asociación con la administración de fármacos antipsicóticos, incluida Quetiapina. Se han reportado casos poco frecuentes de SNM con Quetiapina. Las manifestaciones clínicas de SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica (presión arterial o pulso irregular, taquicardia, diaforesis, y arritmia cardíaca). Los signos

2004

adicionales pueden incluir: creatina fosfoquinasa elevada, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

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

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

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

Hiperlipidemia

Adultos

Se observaron alteraciones no deseadas de los lípidos con el uso de Quetiapina. Se recomienda el monitoreo clínico, incluyendo evaluaciones de lípidos al inicio y periódicas de seguimiento en pacientes tratados con quetiapina.

La Tabla 4 muestra el porcentaje de pacientes con cambios en el colesterol y los triglicéridos a partir del valor inicial normal por indicación en ensayos clínicos con Seroquel XR®.

Tabla 4: Porcentaje de Pacientes Adultos con desplazamientos de Colesterol Total, Triglicéridos, Colesterol de LDL y Colesterol de HDL desde el Valor Inicial a Niveles Clínicamente Significativos por Indicación

Análisis de Laboratorio	Indicación	Rama de Tratamiento	N	Pacientes N (%)
Colesterol Total ≥ 240 mg/dl	Esquizofrenia ^a	Seroquel XR [®]	718	67 (9%)
		Placebo	232	21 (9%)
	Depresión Bipolar ^b	Seroquel XR [®]	85	6(7%)
		Placebo	106	3 (3%)
	Manía Bipolar ^c	Seroquel XR [®]		9 (7%)
		Placebo	134	5 (4%)
	Trastorno Depresivo Mayor (Terapia Coadyuvante) ^d	Seroquel XR [®]	420	67 (16%)
		Placebo	213	15 (7%)
Triglicéridos ≥ 200 mg/dl	Esquizofrenia ^a	Seroquel XR [®]	658	118(18%)
		Placebo	214	11 (5%)
	Depresión Bipolar ^b	Seroquel XR [®]	84	7 (8%)
		Placebo	93	7 (8%)
	Manía Bipolar ^c	Seroquel XR [®]	102	15 (15%)
		Placebo	125	8 (6%)
	Trastorno Depresivo Mayor (Terapia Coadyuvante) ^d	Seroquel XR [®]	458	75 (16%)
		Placebo	223	18 (8%)
Colesterol LDL ≥ 160 mg/dl	Esquizofrenia ^a	Seroquel XR [®]	691	47 (7%)
		Placebo	227	17 (8%)
	Depresión Bipolar ^b	Seroquel XR [®]	86	3 (4%)
		Placebo	104	2 (2%)
	Manía Bipolar ^c	Seroquel XR [®]	125	5 (4%)
		Placebo	135	2 (2%)
	Trastorno Depresivo Mayor (Terapia Coadyuvante) ^d	Seroquel XR [®]	457	51 (11%)
		Placebo	219	21 (10%)
Colesterol HDL ≤ 40 mg/dl	Esquizofrenia ^a	Seroquel XR [®]	600	87 (15%)
		Placebo	195	23 (12%)
	Depresión Bipolar ^b	Seroquel XR [®]	78	7 (9%)
		Placebo	83	6 (7%)
	Manía Bipolar ^c	Seroquel XR [®]	100	19 (19%)
		Placebo	115	15 (13%)
	Trastorno Depresivo Mayor (Terapia Coadyuvante) ^d	Seroquel XR [®]	470	34 (7%)
		Placebo	230	19 (8%)

a: 6 semanas de duración

b: 8 semanas de duración

c: 3 semanas de duración

d: 6 semanas de duración

En los estudios clínicos para esquizofrenia, el porcentaje de pacientes con desplazamientos en el colesterol y los triglicéridos desde el valor basal a niveles clínicamente significativos fueron 18% (placebo: 7%) y 22% (placebo: 16%). Los parámetros colesterol HDL y colesterol LDL no se midieron en estos estudios. En los ensayos clínicos de **Seroquel®** para el tratamiento de la depresión bipolar, los siguientes porcentajes de pacientes tuvieron desplazamientos desde el valor basal hasta niveles clínicamente significativos de los cuatro parámetros lipídicos medidos: colesterol total 9% (placebo: 6%), triglicéridos 14% (placebo: 9%), colesterol LDL 6% (placebo: 5%) y colesterol HDL 14% (placebo: 14%). Los parámetros de lípidos no fueron medidos en los estudios de manía bipolar.

La Tabla 5 muestra el porcentaje de pacientes en ensayos de terapia adyuvante para MDD con desplazamientos clínicamente significativos en colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL desde el valor basal normal por dosis.

Tabla 5: Porcentaje de Pacientes con Desplazamientos en el Colesterol total, Triglicéridos, Colesterol LDL y Colesterol HDL desde el Valor Inicial Normal hasta Niveles Clínicamente Significativos en Ensayos de Terapia Coadyuvante por Dosis

Análisis de Laboratorio	Rama de Tratamiento ^a	N	Pacientes N (%)
Colesterol Total \geq 240 mg/dl	Placebo	213	15(7%)
	Seroquel XR® 150 mg	223	41 (18%)
	Seroquel XR® 300 mg	197	26(13%)
Triglicéridos \geq 200 mg/dl	Placebo	223	18 (8%)
	Seroquel XR® 150 mg	232	36 (16%)
	Seroquel XR® 300 mg	226	39 (17%)
Colesterol LDL \geq 160 mg/dl	Placebo	219	21 (8%)
	Seroquel XR® 150 mg	242	29 (16%)
	Seroquel XR® 300 mg	215	22 (17%)
Colesterol HDL < 40 mg/dl	Placebo	230	19 (8%)
	Seroquel XR® 150 mg	238	14 (6%)
	Seroquel XR® 300 mg	232	20 (9%)

^a 6 semanas de duración

Niños y adolescentes

La seguridad y eficacia de **Seroquel XR®** no se han establecido en pacientes pediátricos, y **Seroquel XR®** no está aprobado para pacientes menores de 18 años.

La Tabla 6 muestra el porcentaje de niños y adolescentes con desplazamientos en colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL desde el valor inicial hasta niveles clínicamente significativos por indicación en ensayos clínicos con Seroquel®.

Tabla 6: Porcentaje de Niños y Adolescentes con Desplazamientos en Colesterol Total, Triglicéridos, Colesterol LDL y Colesterol HDL desde el valor basal hasta niveles clínicamente significativos por Indicación

Análisis de Laboratorio	Indicación	Rama de Tratamiento	N	Pacientes N (%)
Colesterol Total ≥ 200 mg/dl	Esquizofrenia ^a	Seroquel®	107	13 (12%)
		Placebo	56	1 (2%)
	Manía Bipolar ^b	Seroquel®	159	16 (10%)
		Placebo	66	2 (3%)
Triglicéridos ≥ 150 mg/dl	Esquizofrenia ^a	Seroquel®	103	17 (17%)
		Placebo	51	4 (8%)
	Manía Bipolar ^b	Seroquel®	149	32 (22%)
		Placebo	60	8 (13%)
Colesterol LDL ≥ 130 mg/dl	Esquizofrenia ^a	Seroquel®	112	4 (4%)
		Placebo	60	1 (2%)
	Manía Bipolar ^b	Seroquel®	169	13 (8%)
		Placebo	74	4 (5%)
Colesterol HDL ≤ 40 mg/dl	Esquizofrenia ^a	Seroquel®	104	16 (15%)
		Placebo	54	10 (19%)
	Manía Bipolar ^b	Seroquel®	154	16 (10%)
		Placebo	61	4 (7%)

a: 13-17 años, 6 semanas de duración

b: 10-17 años, 3 semanas de duración

Aumento de Peso

Se observó un aumento de peso en los ensayos clínicos. Los pacientes que reciben quetiapina deben recibir control regular de peso [véase *Información de Consejo al Paciente (17)*]

Adultos

La Tabla 7 muestra el porcentaje de pacientes adultos con aumento de peso de $\geq 7\%$ del peso corporal por indicación

Tabla 7: Porcentaje de Pacientes con Aumento de $\geq 7\%$ del Peso Corporal (Adultos) por Indicación

Signo Vital	Indicación	Rama de Tratamiento	N	Pacientes N (%)
Aumento de peso de $\geq 7\%$ del peso corporal	Esquizofrenia ^a	Seroquel XR®	907	90 (10%)
		Placebo	299	16 (5%)
	Manía Bipolar ^b	Seroquel XR®	138	7 (5%)
		Placebo	150	0 (0%)
	Depresión Bipolar ^c	Seroquel XR®	110	9 (8%)
		Placebo	125	1 (1%)
	Trastorno Depresivo Mayor (Terapia Coadyuvante) ^d	Seroquel XR®	616	32 (5%)
		Placebo	302	5 (2%)

a: 6 semanas de duración

b: 3 semanas de duración

c: 8 semanas de duración

d: 6 semanas de duración

En los ensayos de esquizofrenia, las proporciones de pacientes que cumplían con un criterio de aumento de peso de $\geq 7\%$ del peso corporal se compararon en un grupo de cuatro ensayos clínicos controlados con placebo de 3 y 6 semanas, revelando una incidencia mayor estadísticamente significativa de aumento de peso para Seroquel® (23%) en comparación con el placebo (6%).

La Tabla 8 muestra el porcentaje de pacientes adultos con aumento de peso de $\geq 7\%$ de peso corporal para MDD por dosis.

Tabla 8: Porcentaje de Pacientes con Aumento de Peso $\geq 7\%$ del Peso Corporal en los Ensayos de Terapia Coadyuvante para MDD por Dosis (Adultos)

Signo Vital	Rama de Tratamiento	N	Pacientes N (%)
Aumento de Peso de $\geq 7\%$ del Peso Corporal en Terapia Coadyuvante para MDD	Placebo	302	5 (2%)
	Seroquel XR® 150 mg	309	10 (3%)
	Seroquel XR® 300 mg	307	22 (7%)

Niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y eficacia de **Seroquel XR®** en pacientes pediátricos y **Seroquel XR®** no está aprobado para pacientes menores de 18 años. En dos ensayos clínicos con **Seroquel®**, uno en manía bipolar y uno en esquizofrenia, los aumentos en el peso informados se incluyen en la Tabla 9.

La Tabla 9 muestra el porcentaje de pacientes con aumento de peso $\geq 7\%$ del peso corporal en los ensayos clínicos con **Seroquel®**.

Tabla 9: Porcentaje 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	Seroquel XR®	111	23(21%)
		Placebo	44	3 (7%)
	Manía Bipolar ^b	Seroquel XR®	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 **Seroquel®** y -0,4 kg en el grupo placebo y en el ensayo de manía bipolar fue de 1,7 kg en el grupo **Seroquel®** y 0,4 kg en el grupo de placebo.

En un estudio abierto que incluyó a pacientes de los dos ensayos pediátricos anteriores, el 63% de los pacientes (241/380) completaron 26 semanas de tratamiento con **Seroquel®**. Después de 26 semanas de tratamiento, el aumento medio de peso corporal fue de 4,4 kg. Cuarenta y cinco por ciento de los pacientes aumentaron $\geq 7\%$ de su peso corporal, no ajustado para crecimiento normal. A fin de ajustar para el crecimiento normal durante 26 semanas, se utilizó un incremento de al menos 0,5 de desviación estándar desde el valor basal en el IMC como una medida de cambio clínicamente significativo; 18,3% de los pacientes con **Seroquel®** cumplió este criterio después de 26 semanas de tratamiento.

Durante el tratamiento de pacientes pediátricos con **Seroquel®** por cualquier indicación, debe evaluarse el aumento de peso frente a lo esperable para el crecimiento normal.

Hipotensión ortostática

Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de titulación de la dosis, probablemente reflejando sus propiedades antagonistas α 1-adrenérgicas. Se informó síncope en el 0,3% (5/1866) de los pacientes tratados con **Seroquel XR[®]**, en comparación con el 0,2% (2/928) de los tratados con placebo. Se informó síncope en el 1% (28/3265) de los pacientes tratados con **Seroquel[®]** en comparación con el 0,2% (2/954) de los tratados con placebo. La hipotensión ortostática, mareos y síncope pueden conducir a caídas.

Quetiapina debe utilizarse con particular precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedente de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o trastornos de conducción), enfermedad cerebrovascular o condiciones que podrían predisponer a los pacientes a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos). Si ocurre hipotensión durante la titulación a la dosis objetivo, es apropiado volver a la dosis anterior en el cronograma de titulación.

Aumento de la presión arterial (Niños y Adolescentes)

No se han establecido la seguridad y eficacia de **Seroquel XR[®]** en pacientes pediátricos y **Seroquel XR[®]** no está aprobado para pacientes menores de 18 años. En ensayos controlados con placebo en niños y adolescentes con esquizofrenia (6 semanas de duración) o con manía bipolar (3 semanas de duración), la incidencia de los aumentos en cualquier momento de la presión arterial sistólica (≥ 20 mmHg) fue de 15,2% (51/335) para **Seroquel[®]** y del 5,5% (9/163) para el placebo; la incidencia de los aumentos en cualquier momento en la presión arterial diastólica (≥ 10 mmHg) fue de 40,6% (136/335) con **Seroquel[®]** y 24,5% (40/163) para el placebo. En el ensayo clínico abierto de 26 semanas, un niño con un antecedente de hipertensión experimentó una crisis hipertensiva. La presión arterial en niños y adolescentes deben medirse al principio de, y periódicamente durante el tratamiento.

Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis

Tanto en ensayos clínicos como en el período poscomercialización se han reportado eventos de leucopenia/neutropenia en relación temporal con la administración de

antipsicóticos, incluida Quetiapina. También se ha reportado agranulocitosis (inclusive casos fatales).

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

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

Cataratas

El desarrollo de cataratas se observó en asociación con el tratamiento con quetiapina en estudios de tratamiento crónico en perros (Ver TOXICOLOGÍA EN ANIMALES). También se observaron cambios en el cristalino en adultos, niños y adolescentes durante la terapia a largo plazo con quetiapina, pero no se estableció una relación causal con la misma. No obstante, no puede excluirse la posibilidad de cambios en el cristalino en este momento. Por lo tanto, el examen del cristalino mediante métodos adecuados para detectar la formación de cataratas, como el examen con lámpara de hendidura u otros métodos debidamente sensibles, se recomienda al inicio del tratamiento o poco después del mismo, y con intervalos de seis meses durante el tratamiento crónico.

Enfermedades cardiovasculares

Quetiapina debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares conocidas, u otras condiciones que predisponen a la hipotensión. Quetiapina puede producir hipotensión ortostática, especialmente durante el período inicial de titulación de dosis, esto es más frecuente en pacientes de edad

avanzada que en pacientes más jóvenes.

Disquinesia tardía

Un síndrome de movimientos involuntarios, disquinéticos potencialmente irreversible, puede desarrollarse en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos. Si bien la frecuencia del síndrome parece ser más elevada en los pacientes geriátricos, especialmente en las mujeres geriátricas, es imposible confiar en los cálculos de la frecuencia para predecir, al comienzo del tratamiento antipsicótico, qué pacientes probablemente puedan desarrollar el síndrome. Se desconoce si los antipsicóticos difieren en su potencial para causar disquinesia tardía.

Se cree que el riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumenta en la medida que aumenta la duración del tratamiento y la dosis acumulativa total de los fármacos antipsicóticos administrados al paciente. No obstante, el síndrome puede desarrollarse, aunque es mucho menos común, después de períodos de tratamiento relativamente breves con dosis bajas.

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

Dadas estas consideraciones, Quetiapina deberá prescribirse según el esquema que con mayor probabilidad minimice la aparición de disquinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico por lo general debe reservarse para los pacientes que parecen sufrir de una enfermedad crónica que, (1) se sabe que responde a los fármacos antipsicóticos, y (2) para quienes los tratamientos alternativos, igualmente efectivos pero potencialmente menos nocivos, no se encuentran disponibles o no son apropiados. En los pacientes que no requieran tratamiento crónico, se deberán buscar la dosis más baja y el tratamiento de más corta duración que produzcan una respuesta clínica satisfactoria. Se deberá reevaluar periódicamente la necesidad del tratamiento continuo.

Si aparecieran signos y síntomas de disquinesia tardía en un paciente tratado con Quetiapina, deberá considerarse la discontinuación del fármaco. No obstante, algunos

pacientes pueden requerir tratamiento con Quetiapina a pesar de la presencia del síndrome.

Crisis convulsivas

Durante estudios clínicos a corto plazo con **Seroquel XR®**, las convulsiones ocurrieron en el 0,05% (1/1866) de los pacientes tratados con **Seroquel XR®** en comparación con el 0,3% (3/928) de los pacientes tratados con placebo. Durante los estudios clínicos con **Seroquel®**, las convulsiones ocurrieron en el 0,5% (20/3490) de los pacientes tratados con **Seroquel®** en comparación con el 0,2% (2/954) de los pacientes tratados con placebo. De la misma manera que con otros antipsicóticos, el fumarato de Quetiapina debe utilizarse cuidadosamente en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que potencialmente disminuyen el umbral de convulsión, por ejemplo, demencia de tipo Alzheimer. Las condiciones que disminuyen el umbral de convulsión pueden ser más frecuentes en una población de 65 años de edad o mayor.

Hipotiroidismo

Adultos

En ensayos clínicos de **Seroquel XR®** en todas las indicaciones, el 1,8% (24/1336) de los pacientes con **Seroquel XR®** frente al 0,6% (3 / 530) con placebo experimentaron disminución de tiroxina libre y 1,6% (21/1346) con **Seroquel XR®** frente a 1,9% (18/534) en el grupo placebo experimentaron un aumento en la hormona estimulante de la tiroides (TSH); sin embargo, ningún paciente experimentó una combinación clínicamente significativa de disminución de tiroxina libre y aumento de TSH . Los estudios clínicos con **Seroquel®** demostraron una disminución relacionada con la dosis en la tiroxina total y libre (T4) de aproximadamente el 20% en el extremo más elevado del rango de dosis terapéutica y alcanzó el máximo en las primeras dos a cuatro semanas de tratamiento y se mantuvo sin adaptación o progresión durante tratamientos más prolongados. Por lo general, estos cambios no fueron de importancia clínica y la TSH no cambió en la mayoría de los pacientes, tampoco cambiaron los niveles de globulina transportadora de tiroxina. En casi todos los casos, la discontinuación del tratamiento con Quetiapina se asoció con una reversión de los efectos en la T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento. Aproximadamente el 0,7% (26/3489) de los pacientes tratados con **Seroquel®** experimentaron aumentos de TSH en

los estudios con monoterapia. Seis de estos pacientes con aumentos de TSH necesitaron tratamiento tiroideo sustitutivo.

Niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y eficacia de **Seroquel XR[®]** en pacientes pediátricos y **Seroquel XR[®]** no está aprobado para pacientes menores de 18 años. En ensayos agudos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes con esquizofrenia (6 semanas de duración) o con manía bipolar (3 semanas de duración), la incidencia de los cambios hacia valores de función de tiroides de potencial importancia clínica en cualquier momento para los pacientes tratados con **Seroquel[®]** y los pacientes tratados con placebo para TSH elevada fue de 2,9% (8/280) frente a 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 **Seroquel[®]** con niveles elevados de TSH, 1 tuvo simultáneamente nivel bajo de T4 libre al final del tratamiento.

Aumento de transaminasas

Se han informado aumentos asintomáticos, transitorios y reversibles en las transaminasas séricas (principalmente ALT). La proporción de pacientes con aumento de transaminasas >3 veces el límite superior del rango de referencia normal, en un conjunto de estudios con control de placebo, varió entre el 1% y 2% para **Seroquel XR[®]**, en comparación con el 2% para el placebo. En los estudios clínicos de esquizofrenia, la proporción de pacientes con aumento de transaminasas >3 veces el límite superior del rango de referencia normal en un conjunto de estudios con control de placebo de 3 a 6 semanas, fueron aproximadamente del 6% (29/483) para **Seroquel[®]**, en comparación con el 1% (3/194) para el placebo. Estos aumentos de las enzimas hepáticas por lo general ocurrieron dentro de las 3 primeras semanas de la farmacoterapia y pronto volvieron a los niveles previos al estudio sin que se discontinuara el tratamiento con **Seroquel[®]**.

Hiperprolactinemia

Adultos

Durante los ensayos clínicos con quetiapina en todas las indicaciones, la incidencia de los cambios en los niveles de prolactina a un valor clínicamente significativo ocurrió en

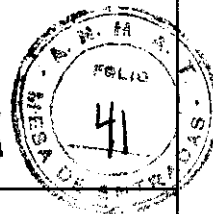
el 3,6% (158/4416) de los pacientes tratados con quetiapina frente al 2,6% (51/1968) con placebo.

Niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y eficacia de **Seroquel XR®** en pacientes pediátricos y **Seroquel XR®** no está aprobado para pacientes menores de 18 años. En ensayos clínicos 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 los niveles de prolactina hacia un valor clínicamente significativo ($> 20 \mu\text{g/L}$ varones; $> 26 \mu\text{g/L}$ mujeres en cualquier momento) fue de 13,4% (18/134) para **Seroquel®** en comparación con el 4% (3/75) para el placebo en los varones y el 8,7% (9/104) para **Seroquel®** comparación con el 0% (0/39) para el placebo en las mujeres.

Al igual que otros fármacos que antagonizan los receptores dopaminérgicos D2, **Seroquel XR®** eleva los niveles de prolactina en algunos pacientes y el aumento puede persistir durante la administración crónica. La hiperprolactinemia, independientemente de la etiología, puede suprimir la GnRH hipotalámica, resultando en una reducción de la secreción de gonadotropinas por la pituitaria. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductora por alteración de la esteroidogénesis gonadal tanto en pacientes mujeres y hombres. Se han informado galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que recibieron fármacos que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia de larga data cuando se asocia con hipogonadismo puede conducir a una menor densidad ósea, tanto en sujetos femeninos y masculinos.

Los experimentos de cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama en humanos son dependientes de la prolactina in vitro, un factor de importancia potencial si se considera la prescripción de estos fármacos en una paciente con cáncer de mama detectado previamente. Como es habitual en compuestos que aumentan la liberación de prolactina, se observó neoplasia de glándula mamaria, y de células de islotes pancreáticos (adenocarcinomas mamarios, adenomas de hipófisis y del páncreas) en los estudios de carcinogenicidad realizados en ratones y ratas. Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han mostrado 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 (Ver CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD).

Potencial para el deterioro motor y cognitivo

La somnolencia fue un evento adverso comúnmente reportado en pacientes tratados con Quetiapina especialmente durante el período de 3 días de titulación inicial de la dosis. En estudios de esquizofrenia, se reportó somnolencia en el 24,7% de los pacientes que recibieron **Seroquel XR[®]**, en comparación con el 10,3% de los pacientes que recibieron placebo. En un estudio clínico de depresión bipolar, se reportó somnolencia (somnolencia combina los términos de los eventos adversos somnolencia y sedación) en el 51,8% de los pacientes que recibieron **Seroquel XR[®]**, en comparación con el 12,9% de los pacientes que recibieron placebo. En estudios clínicos de manía bipolar, se reportó somnolencia en el 50,3% (76/151) de los pacientes que recibieron **Seroquel XR[®]**, en comparación con el 11,9% (19/160) de los pacientes que recibieron placebo.

Debido a que Quetiapina posee potencial para afectar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, se debe indicar a los pacientes que tengan precaución al realizar actividades que requieran estado de alerta mental, tales como manejar un vehículo a motor (incluidos los automóviles) u operar maquinaria peligrosa, hasta que tengan una certeza razonable de que el tratamiento con Quetiapina no los afecta de manera adversa.

En los ensayos de terapia coadyuvante a corto plazo para el trastorno depresivo mayor, se informó somnolencia en el 40% (252/627) de los pacientes con **Seroquel XR[®]** respectivamente en comparación con el 9% (27/309) de los pacientes con placebo. La somnolencia en estos ensayos estuvo relacionada a la dosis (37% (117/315) y 43% (135/312) para los grupos de 150 mg y 300 mg, respectivamente).

Priapismo

Se reportó un caso de priapismo en un paciente que recibió Quetiapina con anterioridad a la introducción en el mercado. Si bien no se ha establecido una relación causal con el uso de Quetiapina, se ha reportado que otros fármacos con efecto bloqueante α -adrenérgico inducen el priapismo, y es posible que Quetiapina pueda compartir esta capacidad. Un priapismo severo puede requerir intervención quirúrgica.

Regulación de la temperatura corporal

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

Disfagia

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

Suicidio

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

En tres estudios clínicos de 6 semanas realizados en pacientes con esquizofrenia (n=951) la incidencia de ideación suicida o intento de suicidio emergentes del tratamiento fue del 0,6% (n=6) en pacientes tratados con **Seroquel XR®** y del 0,9% (n=3) en pacientes tratados con placebo.

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

En un estudio clínico de 3 semanas realizado en pacientes con manía bipolar (n=311, 151 para **Seroquel XR®** y 160 para placebo) la incidencia de ideación suicida o intento de suicidio emergentes del tratamiento fue del 1,3% (n=2) para **Seroquel XR®**, en comparación con el 3,8% (n=6) para placebo.

En dos ensayos de tratamiento adyuvantes de TDM, de 6 semanas (n= 936, 627 con **Seroquel XR[®]** y 309 con placebo) la incidencia de ideación suicida o intento de suicidio emergente del tratamiento fue de 0,5% (n=3) en pacientes tratados con **Seroquel XR[®]** y de 0,6% (n=2) en el grupo placebo.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes

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

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

En estudios clínicos Quetiapina no se asoció con prolongación absoluta del intervalo QT. Sin embargo, en experiencias post-marketing se reportaron casos de prolongación del QT en pacientes con sobredosis de Quetiapina, en pacientes con enfermedades concomitantes y en pacientes que tomaban medicamentos que producen desequilibrios electrolíticos o aumentos en el intervalo QT. Se debería tener precaución cuando se prescribe en pacientes con enfermedades cardiovasculares o con familiares con historia de prolongación del QT. También se debe tener precaución cuando la Quetiapina es prescrita con fármacos que causan desequilibrio electrolítico o que aumenten el intervalo del QT o con neurolépticos concomitantes, especialmente para pacientes con aumento del riesgo de prolongación del QT, por ej. pacientes geriátricos, pacientes con síndrome congénito de prolongación de QT, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, hipocalcemia o hipomagnesemia.

Reacciones Agudas de Abstinencia

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

En estudios clínicos de monoterapia a corto plazo, controlados con placebo, en pacientes con trastorno depresivo mayor en los cuales se evaluaron síntomas por discontinuación, la incidencia acumulada de síntomas por discontinuación después de la interrupción abrupta fue de 16,0% (89/556) para quetiapina y 7,3% (29/400) para placebo. La incidencia de los eventos adversos individuales (es decir, insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareos e irritabilidad) no superó el 6,7% en ninguno de los grupos de tratamiento y generalmente se resolvió luego de 1 semana posterior a la discontinuación.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Los riesgos de utilizar **Seroquel XR[®]** en combinación con otras drogas no se han evaluado de manera exhaustiva en estudios sistemáticos. Dados los efectos primarios del SNC de **Seroquel XR[®]**, se debe tener precaución al tomarlo con otras drogas de acción central. Quetiapina potenció los efectos cognitivos y motores del alcohol en un estudio clínico llevado a cabo en sujetos con trastornos psicóticos seleccionados, y las bebidas alcohólicas debieron limitarse mientras se tomaba quetiapina.

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

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

Se debe tener precaución cuando se prescribe quetiapina concomitantemente con fármacos que producen desequilibrio electrolítico o aumento del intervalo de QT.

Hubo reportes de resultados falsos positivos en enzimoimmunoensayos urinarios para metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que habían tomado quetiapina. Si se reciben resultados falsos positivos se recomienda confirmar por la técnica cromatográfica apropiada.

Efecto de otros fármacos sobre Quetiapina

Fenitoína

La coadministración de Quetiapina (250 mg tres veces/día) y fenitoína (100 mg tres veces/ día) aumentó 5 veces el *clearance* oral medio de Quetiapina. Puede requerirse aumento de la dosis de **Seroquel XR[®]** para mantener el control de los síntomas de la esquizofrenia en pacientes que reciben Quetiapina y fenitoína, u otros inductores de enzimas hepáticas (por ejemplo, carbamazepina, barbituratos, rifampicina,

glucocorticoides). Se debe tener precaución si se suspende la fenitoína y se reemplaza por un fármaco 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 Quetiapina (300 mg dos veces al día) en un 65%.

Cimetidina

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

Inhibidores del citocromo P450 3A

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

Fluoxetina, imipramina, haloperidol y risperidona

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

Efecto de 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 plasmática máxima media y la medida de la absorción de ácido valproico total y libre en el estado estacionario disminuyeron en un 10 a 12% cuando se administró valproato (500 mg dos veces al día) con quetiapina (150 mg dos veces al día). La depuración oral media de ácido valproico total (administrado como valproato 500 mg dos veces al día) aumentó en un 11% en presencia de Quetiapina. Estos cambios no fueron significativos.

Litio

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

Antipirina

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

Uso en Poblaciones Especiales

Embarazo

Categoría C:

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

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

Cuando las ratas y conejas preñadas fueron expuestas a Quetiapina durante la organogénesis, no hubo aumento en la incidencia de malformaciones fetales mayores con dosis de hasta 2,4 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos para la esquizofrenia (800 mg/día sobre una base de mg/m²); sin embargo, hubo evidencia de toxicidad embrio-fetal. En las ratas, los retardos en la osificación esquelética ocurrieron con 0,6 y 2,4 veces la dosis máxima recomendada para los seres humanos, y en los conejos, con 1,2 y 2,4 veces la dosis máxima recomendada para los seres humanos. Con 2,4 veces la dosis máxima recomendada para los seres humanos, hubo un aumento de la incidencia de flexura carpiano/tarsal (anomalía menor de partes blandas) en los fetos de conejas, y pesos fetales reducidos en ambas especies. Ocurrió toxicidad materna (disminución del peso corporal y/o muerte) con 2,4 veces la dosis máxima recomendada para los seres humanos en las ratas, y con 0,6-2,4 veces la dosis máxima recomendada para los seres humanos (todas las dosis) en las conejas.

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

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

Trabajo de parto y parto.

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

Período de lactancia

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

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

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de **Seroquel XR[®]** en pacientes pediátricos y **Seroquel XR[®]** no está aprobado para pacientes menores de 18 años (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS).

En general, las reacciones adversas observadas en niños y adolescentes durante los ensayos clínicos con **Seroquel[®]** fueron similares a las de la población adulta con pocas excepciones. Ocurrieron aumentos en la presión arterial diastólica y sistólica en niños y adolescentes y no se produjeron en adultos. La hipotensión ortostática se produjo con mayor frecuencia en los adultos (4-7%) en comparación con niños y adolescentes (<1%).

Uso geriátrico

Sesenta y ocho pacientes en estudios clínicos con **Seroquel XR[®]** tenían 65 años de edad o más. En general, no hubo diferencias de tolerabilidad de **Seroquel XR[®]** en los pacientes geriátricos en comparación con los adultos más jóvenes. Sin embargo, la presencia de factores que podrían disminuir el *clearance* farmacocinético aumenta la respuesta farmacodinámica al **Seroquel XR[®]** o causar ortostasis o una tolerancia más pobre, por lo tanto se debe considerar una menor dosis inicial, una titulación más lenta, y un cuidadoso control durante el período de dosificación inicial en los pacientes

geriátricos. El *clearance* plasmático medio de Quetiapina se redujo en un 30% a 50% en los pacientes geriátricos en comparación con los pacientes más jóvenes (*Ver* "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN - *Dosificación en Poblaciones Especiales* y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética").

Deterioro renal

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

Deterioro hepático

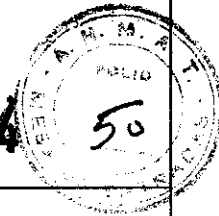
Como la Quetiapina es extensamente metabolizada por el hígado, se esperan niveles plasmáticos más altos en la población con deterioro hepático, y puede ser necesario un ajuste de la dosis (*Ver* "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - FARMACOLOGÍA CLÍNICA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

Efecto sobre la capacidad para conducir un vehículo y operar maquinarias

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

Abuso y dependencia

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

**REACCIONES ADVERSAS****Experiencia en estudios clínicos**

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

La información que se encuentra a continuación deriva de una base de datos del estudio clínico para **Seroquel XR®** que consiste en 3400 pacientes expuestos a **Seroquel XR®** para el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno de depresión mayor, en estudios con control de placebo. Esta experiencia corresponde aproximadamente a 1020,1 pacientes-año. Las reacciones adversas fueron evaluadas mediante la recolección de reacciones adversas, resultados de exámenes físicos, signos vitales, pesos corporales, análisis de laboratorio y resultados de ECG.

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

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

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

No hubo diferencia en la incidencia y el tipo de reacciones adversas asociadas con la discontinuación (6,4% para **Seroquel XR®** versus 7,5% para placebo) 24/319 en un

conjunto de estudios controlados de esquizofrenia. No hubo reacciones adversas que condujeran a la discontinuación del tratamiento que se produjeran con una incidencia $\geq 2\%$ para **Seroquel XR®** en ensayos de esquizofrenia.

Trastorno Bipolar

- Depresión

En un estudio clínico único realizado en pacientes con depresión bipolar, el 14% de los pacientes tratados con **Seroquel XR®** discontinuó debido a reacciones adversas en comparación con el 4% de los pacientes tratados con placebo.

La somnolencia fue la única reacción adversa que condujo a la discontinuación que ocurrió con una incidencia $\geq 2\%$ de **Seroquel XR®** en los ensayos de depresión bipolar.

- Manía

En un único estudio clínico en pacientes con manía bipolar, el 4,6% de los pacientes tratados con **Seroquel XR®** discontinuó debido a reacciones adversas en comparación con el 8,1% de los pacientes tratados con placebo.

No hubo reacciones adversas que condujeran a la interrupción que se produjeran con una incidencia $\geq 2\%$ para **Seroquel XR®** en ensayos de Manía Bipolar.

- TDM, Terapia coadyuvante

En ensayos clínicos de terapia coadyuvante en pacientes con trastorno depresivo mayor, 12,1% (76/627) de los pacientes con **Seroquel XR®** interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas en comparación con 1,9% (6 / 309) con placebo. La somnolencia* fue la única reacción adversa que condujo a la discontinuación que ocurrió con una incidencia $\geq 2\%$ de **Seroquel XR®** en los ensayos de TDM.

Reacciones Adversas Comúnmente Observadas en Ensayos a Corto Plazo, Controlados con Placebo:

En estudios a corto plazo controlados con placebo para esquizofrenia las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas con el uso de **Seroquel XR®** (incidencia del 5% o más) y observadas a una tasa con **Seroquel XR®** al menos dos veces la del placebo fueron somnolencia (25%), sequedad de boca (12%), mareos (10%) y dispepsia (5%).

Reacciones Adversas que Ocurrieron con una Incidencia del 1% o más Entre Pacientes Tratados con Seroquel XR® en Ensayos a Corto Plazo, Controlados con Placebo

La Tabla 10 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de reacciones adversas derivadas del tratamiento que ocurrieron durante la terapia aguda de esquizofrenia (hasta 6 semanas) en 1% o más en pacientes tratados con Seroquel XR® (rango de dosis de 300 a 800 mg / día) donde la incidencia en pacientes tratados con Seroquel XR® fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo.

Tabla 10: Incidencia de Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento en Ensayos Clínicos de 6 Semanas para el Tratamiento de la Esquizofrenia¹

Sistema Orgánico/Término Preferido	Placebo (n=319)	Seroquel XR® (n=951)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	1%	3%
Trastornos oculares		
Visión borrosa	1%	2%
Trastornos del sistema gastrointestinal		
Boca seca	1%	12%
Constipación	5%	6%
Dispepsia	2%	5%
Dolor de Dientes	0%	2%
Trastornos Generales y del Sitio de Administración		
Fatiga	2%	3%
Irritabilidad	0%	1%
Pirexia	0%	1%
Investigaciones		
Aumento de Frecuencia Cardíaca	1%	4%
Trastornos Metabólicos y Nutricionales		
Aumento del apetito	0%	2%
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo		
Espasmos Musculares	1%	2%
Trastornos del Sistema Nervioso		
Somnolencia ²	10%	25%
Mareos	4%	10%
Temblores	1%	2%
Acatisia	1%	2%
Síntomas Extrapiramidales ³	5%	8%
Trastornos Psiquiátricos		
Ansiedad	1%	2%
Esquizofrenia	1%	2%
Inquietud	1%	2%
Trastornos Vasculares		
Hipotensión ortostática	5%	7%
Hipotensión	1%	3%

¹ Las reacciones para las que la incidencia con Seroquel XR® fue del 1% o más e igual o inferior que con el placebo no se enumeran en la tabla, pero fueron las siguientes: dolor de cabeza, insomnio y náuseas, vómitos, diarrea, malestar estomacal, aumento de peso, disminución de la presión arterial diastólica,

disminución de la presión arterial sistólica, artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, trastornos extrapiramidales, agitación, trastornos psicóticos, trastornos del sueño, congestión nasal, hipertensión.

² Somnolencia combina los términos de reacciones adversas somnolencia y sedación.

³ Los síntomas extrapiramidales que se informaron para Seroquel XR[®] o placebo incluyen los términos: acatisia, rigidez en rueda dentada, babeo, distonía, disquinesia, trastorno extrapiramidal, hipertonía, trastornos del movimiento, rigidez muscular, crisis oculógiras, parkinsonismo, marcha parkinsoniana, hiperactividad psicomotora, disquinesia tardía, inquietud y temblor.

En un estudio de 3 semanas, controlado con placebo en manía bipolar, las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas con el uso de Seroquel XR[®] (incidencia del 5% o más) y observadas a una tasa con Seroquel XR[®] al menos dos veces la del placebo fueron somnolencia (50%), sequedad de boca (34%), mareos (10%), estreñimiento (10%), aumento de peso (7%), disartria (5%), y congestión nasal (5%).

La Tabla 11 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de reacciones adversas derivadas del tratamiento que ocurrieron durante el tratamiento agudo de la manía bipolar (hasta 3 semanas) en 1% o más de los pacientes tratados con Seroquel XR[®] (dosis de 400 a 800 mg /día) donde la incidencia en pacientes tratados con Seroquel XR[®] fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo.

Tabla 11: Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento en un Ensayo Clínico de 3 Semanas Controlado con Placebo para el Tratamiento de la Manía Bipolar¹

Sistema Orgánico/Término Preferido	Placebo (n=160)	Seroquel XR [®] (n=151)
Trastornos cardíacos		
Taquicardia	1%	2%
Trastornos oculares		
Visión borrosa	1%	2%
Trastornos del sistema gastrointestinal		
Boca seca	7%	34%
Constipación	3%	10%
Dispepsia	4%	7%
Dolor de Dientes	1%	3%
Trastornos Generales y del Sitio de Administración		
Fatiga	4%	7%
Lentitud	1%	2%
Dolor	0%	1%
Investigaciones		
Aumento de Peso	0%	7%
Aumento de Frecuencia Cardíaca	0%	3%

Sistema Orgánico/Término Preferido	Placebo (n=160)	Seroquel XR® (n=151)
Lesión, Intoxicación y Complicaciones Procedimentales		
Contusión	0%	1%
Trastornos Metabólicos y Nutricionales		
Aumento del apetito	2%	4%
Trastornos del sistema nervioso		
Síntomas Extrapiramidales ³	4%	7%
Somnolencia ²	12%	50%
Mareos	4%	10%
Disartria	0%	5%
Letargo	1%	2%
Mareo Postural	0%	1%
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo		
Dolor de Espalda	2%	3%
Artralgias	0%	1%
Trastornos Psiquiátricos		
Sueños Anormales	0%	3%
Trastorno Bipolar I	0%	1%
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales		
Congestión Nasal	1%	5%
Garganta Seca	0%	1%
Trastornos Vasculares		
Hipotensión ortostática	0%	3%

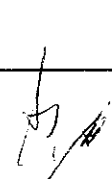
¹ Las reacciones para las que la incidencia con Seroquel XR® fue del 1% o más e igual o inferior que con el placebo no se enumeran en la tabla, pero incluyeron las siguientes: dolor de cabeza, edema periférico, náuseas, vómitos, diarrea, disminución del apetito, espasmos musculares, rigidez musculoesquelética, mialgia, temblores, acatisia, insomnio, agitación, pesadillas, inquietud, disfunción eréctil, dolor faringolaríngeo, tos e hipotensión.

² Somnolencia combina los términos de reacciones adversas somnolencia y sedación.

³ Los síntomas extrapiramidales que se informaron para Seroquel XR® o placebo incluyen los términos: acatisia, rigidez en rueda dentada, distonía, trastorno extrapiramidal, inquietud y temblor.

En el estudio controlado con placebo de 8 semanas de depresión bipolar, las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas con el uso de Seroquel XR® (incidencia del 5% o más) y observadas con Seroquel XR® a una tasa al menos dos veces la del placebo fueron somnolencia (52%), sequedad de boca (37%), aumento del apetito (12%), aumento de peso (7%), dispepsia (7%) y fatiga (6%).

La Tabla 12 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de reacciones adversas derivadas del tratamiento que ocurrieron durante el tratamiento agudo de la depresión bipolar (hasta 8 semanas) en 1% o más de los pacientes tratados con Seroquel XR® 300 mg / día, donde la incidencia de los pacientes tratados con Seroquel XR® fue mayor que la incidencia en los pacientes tratados con placebo.

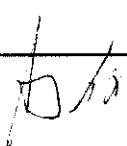



LABORATORIOS BAGÓ S.A.
 SUSANA FERRELLI OLIVE
 FARMACEUTICA
 MA. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
 NADINA HRYCIUK
 CO-DIRECTORA TECNICA
 FARMACEUTICA
 MA. 11.832

Tabla 12: Reacciones Adversas Derivadas del Tratamiento en un Ensayo Clínico de 8-Semanas Controlado con Placebo para el Tratamiento de Depresión Bipolar¹

Sistema Orgánico/Término Preferido	Placebo (n=140)	Seroquel XR® (n=137)
Trastornos del Oído y el Laberinto		
Dolor de oído	1%	2%
Trastornos del sistema gastrointestinal		
Boca seca	7%	37%
Constipación	6%	8%
Dispepsia	1%	7%
Dolor de dientes	0%	3%
Distensión Abdominal	0%	
Trastornos generales y del sitio de administración		
Fatiga	3%	6%
Irritabilidad	3%	4%
Trastornos del Sistema Inmune		
Alergia Estacional	1%	2%
Infecciones e Infestaciones		
Gastroenteritis viral	1%	4%
Infección del tracto urinario	0%	2%
Sinusitis	1%	2%
Investigaciones		
Aumento de Peso	1%	7%
Aumento de Frecuencia Cardíaca	0%	2%
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Aumento del apetito	6%	12%
Disminución del apetito	1%	2%
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	1%	4%
Dolor de espalda	1%	3%
Espasmo muscular	1%	3%
Mialgia	1%	2%
Dolor de cuello	0%	2%
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia ²	13%	52%
Síntomas Extrapiramidales ³	1%	4%
Mareo	11%	13%
Parestesia	2%	3%
Trastorno en la atención	1%	2%
Disartria	0%	2%
Acatisia	0%	2%
Hipersomnia	0%	2%
Deterioro mental	0%	2%
Migraña	1%	2%
Síndrome de piernas inquietas	1%	2%
Jaqueca sinusal	1%	2%





Sistema Orgánico/Término Preferido	Placebo (n=140)	Seroquel XR® (n=137)
Trastornos psiquiátricos		
Sueños anormales	0%	3%
Ansiedad	1%	2%
Estado confusional	0%	2%
Desorientación	0%	2%
Disminución de la libido	1%	2%
Trastornos Renales y Urinarios		
Polaquiuria	1%	2%
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales		
Congestión Nasal	1%	2%
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Hiperhidrosis	1%	2%
Trastornos Vasculares		
Hipotensión ortostática	1%	2%

¹ Las reacciones para las que la incidencia con Seroquel XR® fue del 1% o más e igual o inferior que con el placebo no se enumeran en la tabla, pero incluyeron las siguientes: dolor de cabeza, insomnio, náuseas, diarrea, vómitos, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, influenza, dolor en las extremidades, tos y congestión nasal.

² Somnolencia combina los términos de reacciones adversas somnolencia y sedación.

³ Los síntomas extrapiramidales que se informaron para Seroquel XR® o placebo incluyen los términos: acatisia, distonía trastorno extrapiramidal, hipertonia y temblor.

En los ensayos clínicos, controlados por placebo, de 6 semanas de terapia coadyuvante a dosis fija para TDM, las reacciones adversas más comúnmente observadas asociadas al uso de Seroquel XR® (incidencia del 5% o más y observadas con Seroquel XR® a una tasa de por lo menos dos veces la del placebo) fueron somnolencia (150 mg: 37%, 300 mg: 43%), sequedad de boca (150 mg: 27%, 300 mg: 40%), fatiga (150 mg: 14%, 300 mg: 11%) y estreñimiento (150 mg solamente: 11%).

La Tabla 13 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de reacciones adversas derivadas del tratamiento que ocurrieron en la terapia coadyuvante a corto plazo del TDM (hasta 6 semanas) en 1% o más de los pacientes tratados con Seroquel XR® (a dosis de 150 mg o sea 300 mg / día), donde la incidencia en pacientes tratados con Seroquel XR® fue mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo.

Tabla 13: Incidencia de Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento en Ensayos Clínicos Controlados con Placebo de Terapia Coadyuvante para el Tratamiento del TDM por Dosis Fija¹

Sistema Orgánico/Término Preferido	Placebo (n=309)	Seroquel XR® 150 mg (n=315)	Seroquel XR® 300 mg (n=312)
Trastornos del Oído y el Laberinto			
Vértigo	1%	2%	2%
Trastornos oculares			
Visión borrosa	1%	2%	1%
Trastornos del sistema gastrointestinal			
Boca seca	8%	27%	40%
Constipación	4%	6%	11%
Náusea	7%	7%	8%
Dispepsia	2%	2%	3%
Distensión Abdominal	0%	0%	1%
Vómitos	1%	3%	1%
Trastornos generales y del sitio de administración			
Fatiga	4%	14%	11%
Irritabilidad	3%	4%	2%
Escalofríos	0%	1%	1%
Infecciones e Infestaciones			
Infección del Tracto Respiratorio Superior	2%	3%	2%
Influenza	0%	2%	1%
Lesión, Intoxicación y Complicaciones Procedimentales			
Caída	1%	2%	0%
Investigaciones			
Aumento de Peso	0%	3%	5%
Trastornos metabólicos y nutricionales			
Aumento del apetito	3%	3%	5%
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Dolor de espalda	1%	3%	3%
Espasmos musculares	1%	2%	1%
Trastornos del sistema nervioso			
Somnolencia ²	9%	37%	43%
Mareo	7%	11%	12%
Síntomas Extrapiramidales ³	4%	4%	6%
Hipersomnía	0%	1%	2%
Disartria	0%	1%	1%
Disgeusia	0%	1%	1%
Letargo	1%	2%	1%
Acatisia	1%	2%	2%
Trastornos psiquiátricos			
Sueños anormales	1%	2%	2%
Ansiedad	1%	1%	2%
Inquietud	1%	1%	2%
Disminución de la Libido	0%	0%	1%
Depresión	1%	2%	1%

¹ Las reacciones para las que la incidencia con Seroquel XR® fue del 1% o más, pero igual o inferior que con el placebo no se enumeran en la tabla, pero fueron los siguientes: dolor de cabeza, insomnio, náuseas, alteraciones de la atención, disartria, parestesia, temblor, diarrea, dolor abdominal superior, pesadillas, nasofaringitis, sinusitis, disminución del apetito, mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, hiperhidrosis, sudoración nocturna y congestión nasal.

² Somnolencia combina los términos de reacciones adversas somnolencia y sedación.

³ Los síntomas extrapiramidales que se informaron para Seroquel XR® o placebo incluyen los términos: acatisia, rigidez en rueda dentada, babeo, disquinesia, trastorno extrapiramidal, hipertonia, hipoquinesia, hiperactividad psicomotora, agitación y temblor.

Reacciones Adversas que Ocurrieron con una Incidencia del 5% o más Entre Pacientes Tratados con Seroquel XR® en Ensayos a Largo Plazo Controlados con Placebo

En un ensayo a largo plazo controlados con placebo en pacientes adultos con esquizofrenia que permanecieron clínicamente estables con Seroquel XR® durante el tratamiento abierto durante al menos 4 meses fueron asignados al azar a placebo (n = 103) o a continuar con el tratamiento con Seroquel XR® en curso (N = 94) por hasta 12 meses de observación para posible recaída. Las reacciones adversas fueron en general consistentes con las que se informaron en ensayos controlados con placebo de corto plazo. Insomnio (8,5%) y dolor de cabeza (7,4%) fueron los únicos eventos adversos comunicados por 5% o más de los pacientes.

Reacciones adversas que se produjeron en <5% de los pacientes y se consideraron relacionadas al fármaco (incidencia mayor que con placebo y coherente con la farmacología conocida para la clase de fármaco) en orden decreciente de frecuencia.

Aumento de la frecuencia cardíaca, hipotensión, aumento de peso, temblor, acatisia, aumento del apetito, visión borrosa, mareo postural, fiebre, disartria, distonía, babeo, síncope, disquinesia tardía, disfagia, leucopenia y erupciones cutáneas.

Reacciones adversas en ensayos clínicos con quetiapina y no listadas en otras partes del Prospecto:

Pesadillas, edema periférico, rinitis, eosinofilia, reacciones de hipersensibilidad, elevaciones en los niveles de la gamma-GT, y elevaciones de la creatinafosfoquinasa en el suero (no asociado con SNM).

Síntomas extrapiramidales (SEP)

Distonía

– Efecto de clase

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

más frecuentemente y con mayor severidad con las dosis mayores de los fármacos antipsicóticos de primera generación de alta potencia. Un aumento del riesgo de distonía aguda se observa en los hombres y grupos etarios más jóvenes.

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

Adultos

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

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

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

Tabla 14: Experiencias Adversas Asociadas con Síntomas Extrapiramidales en Ensayos Clínicos Controlados Por Placebo para Esquizofrenia

Término Preferido	Placebo (N=319)		Seroquel XR® 300 mg/día (N=91)		Seroquel XR® 400 mg/día (N=227)		Seroquel XR® 600 mg/día (N=310)		Seroquel XR® 800 mg/día (N=323)		Todas las dosis (N=951)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Evento distónico ^a	0	0,0	3	3,3	0	0,0	4	1,3	1	0,3	8	0,8
Parkinsonismo ^b	4	1,3	1	1,1	3	1,3	11	3,6	7	2,2	22	2,3
Acatisia ^c	4	1,3	0	0,0	3	1,3	7	2,3	7	2,2	17	1,8
Evento Disquinético ^d	2	0,6	2	2,2	1	0,4	1	0,3	1	0,3	5	0,5
Otros eventos Extrapiramidales ^e	7	2,2	3	3,3	4	1,8	7	2,3	12	3,7	26	2,7

a: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: rigidez de nuca, hipertonia, distonía, rigidez muscular, crisis oculógiras

b: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: rigidez en rueda dentada, temblor, babeo, hipocinesia

c: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: acatisia, agitación psicomotriz.

d: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: disquinesia tardía, disquinesia, coreoatetosis

e: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: inquietud; trastorno extrapiramidal, trastorno del movimiento

En un ensayo clínico controlado con placebo para el tratamiento de la manía bipolar, utilizando el rango de dosis de 400-800 mg/día de Seroquel XR®, la incidencia de cualquier tipo de reacciones adversas potencialmente relacionadas con SEP fue de 6,6% para Seroquel XR® y 3,8% en el grupo placebo. En este estudio, la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ej. acatisia, trastornos extrapiramidales, temblor, distonía, inquietud y rigidez en rueda dentada) no excedieron el 2,0% para cualquier reacción adversa.

Tabla 15: Experiencias Adversas Asociadas con Síntomas Extrapiramidales en Ensayos Clínicos Controlados con Placebo de Manía Bipolar

Término Preferido*	Placebo (N=160)		Seroquel® (N=151)	
	n	%	n	%
Evento distónico ^a	0	0,0	1	0,7
Parkinsonismo ^b	3	1,9	4	2,7
Acatisia ^c	1	0,6	2	1,3
Otros eventos Extrapiramidales ^e	2	1,3	3	2,0

*: No se observaron efectos adversos con el término preferido de evento disquinético.

a: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: rigidez de nuca, hipertonia, distonía, rigidez muscular, crisis oculógiras

- b: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: rigidez en rueda dentada, temblor, babeo, hipocinesia
 c: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: acatisia, agitación psicomotriz.
 d: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: disquinesia tardía, disquinesia, coreoatetosis
 e: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: inquietud; trastorno extrapiramidal, trastorno del movimiento

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

Tabla 16: Experiencias Adversas Asociadas con Síntomas Extrapiramidales en Ensayos Clínicos Controlados con Placebo de Depresión Bipolar.

Término Preferido*	Placebo (N=140)		Seroquel® (N=137)	
	n	%	n	%
Evento distónico^a	0	0,0	2	1,5
Parkinsonismo^b	1	0,7	1	0,7
Acatisia^c	0	0,0	2	1,5
Otros eventos Extrapiramidales^d	0	0,0	1	0,7

*: No se observaron efectos adversos con el término preferido de evento disquínético.

a: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: rigidez de nuca, hipertonía, distonía, rigidez muscular, crisis oculogiras

b: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: rigidez en rueda dentada, temblor, babeo, hipocinesia

c: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: acatisia, agitación psicomotriz.

d: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: disquinesia tardía, disquinesia, coreoatetosis

e: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: inquietud; trastorno extrapiramidal, trastorno del movimiento

En dos ensayos clínicos a corto plazo, controlados con placebo, de terapia coadyuvante para el tratamiento de TDM utilizando entre 150 mg y 300 mg de **Seroquel XR®**, la incidencia de cualquier tipo de reacciones adversas potencialmente relacionadas con SEP fue de 5,1% para **Seroquel XR®** y 4,2% en el grupo placebo.

La Tabla 17 muestra el porcentaje de pacientes que experimentaron reacciones adversas potencialmente asociadas con SEP en ensayos clínicos coadyuvantes para TDM por dosis:

Tabla 17: Reacciones Adversas Potencialmente Asociadas con Síntomas Extrapiramidales en Ensayos de TDM por Dosis, Ensayos Clínicos de Terapia Coadyuvante (6 semanas de duración)

Término Preferido	Placebo (N=309)		Seroquel XR® 150 mg/día (N=315)		Seroquel XR® 300 mg/día (N=312)		Todas las dosis (N=627)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Evento distónico ^a	0	0,0	1	0,3	0	0,0	1	0,2
Parkinsonismo ^b	5	1,6	3	1,0	4	1,3	7	1,1
Acatisia ^c	3	1,0	5	1,6	8	2,6	12	2,1
Evento Disquinético ^d	0	0,0	0	0,0	1	0,3	0	0,2
Otros eventos Extrapiramidales ^e	5	1,6	5	1,6	7	2,2	12	1,9f

a: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: rigidez de nuca, hipertonía, distonía, rigidez muscular, crisis oculógiras

b: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: rigidez en rueda dentada, temblor, babeo, hipocinesia

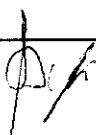
c: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: acatisia, agitación psicomotriz.

d: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: disquinesia tardía, disquinesia, coreoatetosis

e: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: inquietud; trastorno extrapiramidal, trastorno del movimiento

Niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y eficacia de **Seroquel XR®** en pacientes pediátricos y **Seroquel XR®** no está aprobado para pacientes menores de 18 años. En un ensayo clínico de corto plazo controlado con placebo de monoterapia en pacientes adolescentes con esquizofrenia (6 semanas de duración), la incidencia acumulada de síntomas extrapiramidales fue 12,9% para **Seroquel®** y 5,3% para placebo, aunque la incidencia de los eventos adversos individuales (ej: acatisia, temblor, trastorno extrapiramidal, hipoquinesia, inquietud, hiperactividad psicomotriz, rigidez muscular, disquinesia) no excedió el 4,1% en cualquier grupo de tratamiento. En un ensayo a corto plazo, controlado por placebo en pacientes niños y adolescentes con manía bipolar (3 semanas de duración), la incidencia acumulada de síntomas extrapiramidales fue 3,6% para **Seroquel®** y 1,1% para placebo.



La Tabla 18 abajo presenta una lista de pacientes con Eventos Adversos potencialmente asociados con SEP en el ensayo de monoterapia a corto plazo controlado por placebo en pacientes adolescentes con esquizofrenia (6 semanas de duración).

Tabla 18: Experiencias Adversas Potencialmente Asociadas con Síntomas Extrapiramidales en el Ensayo de Monoterapia a Corto Plazo, Controlado por Placebo en Pacientes Adolescentes con Esquizofrenia

Término Preferido	Placebo (N=75)		Quetiapina 400 mg/día (N=73)		Quetiapina 400 mg/día (N=74)		Toda la quetiapina (N=147)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Evento distónico^a	0	0,0	2	2,7	0	0,0	2	1,4
Parkinsonismo^b	2	2,7	4	5,5	4	5,4	8	5,4
Acatisia^c	3	4,0	3	4,1	4	5,4	7	4,8
Evento Disquinético^d	0	0,0	2	2,7	0	0,0	2	1,4
Otros eventos Extrapiramidales^e	0	0,0	2	2,7	2	2,7	4	2,7

a: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: rigidez de nuca, hipertonia, distonía, rigidez muscular

b: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: rigidez en rueda dentada, temblor

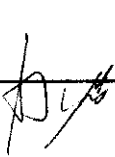
c: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: acatisia

d: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: disquinesia tardía, disquinesia, coreoatetosis

e: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: inquietud; trastorno extrapiramidal

La Tabla 19 abajo presenta una lista de pacientes con Eventos Adversos potencialmente asociados con SEP en un ensayo de monoterapia a corto plazo controlado por placebo en pacientes niños y adolescentes con manía bipolar (3 semanas de duración).

Tabla 19: Experiencias Adversas Potencialmente Asociadas con Síntomas Extrapiramidales en un Ensayo de Monoterapia a Corto Plazo, Controlado por Placebo en Pacientes Niños y Adolescentes con Manía Bipolar(3 semanas de duración)



Término Preferido*	Placebo (N=90)		Quetiapina 400 mg/día (N=95)		Quetiapina 400 mg/día (N=98)		Todas la Quetiapina (N=193)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Parkinsonismo ^a	1	1,1	2	2,1	1	1,0	3	1,6
Acatisia ^b	0	0,0	1	1,0	1	1,0	2	1,0
Otros eventos Extrapiramidales ^c	0	0,0	1	1,1	1	1,0	2	1,0

*: No se observaron experiencias adversas con los términos preferidos de evento distónico y disquinético
 a: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: rigidez en rueda dentada, temblor
 b: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: acatisia
 c: Los pacientes con los términos siguientes se contaron en esta categoría: inquietud; trastorno extrapiramidal

Niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y eficacia de **Seroquel XR®** en pacientes pediátricos y **Seroquel XR®** no está aprobado para pacientes menores de 18 años. En un ensayo clínico agudo controlado por placebo en pacientes adolescentes con esquizofrenia (6 semanas de duración), o manía bipolar (3 semanas de duración), la incidencia del aumento del apetito fue 7,6% para **Seroquel®** comparada con 2,4% para placebo. En un estudio abierto de 26 semanas que incluyó pacientes de los dos ensayos pediátricos anteriores, la incidencia del aumento del apetito, fue 10% para **Seroquel®**.

Signos vitales y estudios de laboratorio.

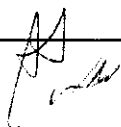
Cambios en los signos vitales:

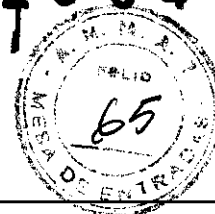
Quetiapina se asocia con hipotensión ortostática (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"). También se han comunicado aumentos de la presión arterial con quetiapina en niños y adolescentes (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Cambios de laboratorio:

Recuento de neutrófilos

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





en los pacientes tratados con **Seroquel XR®** y 1,5% para **Seroquel®**, en comparación con el 0,8% en los pacientes tratados con placebo.

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

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

Cambios en el ECG

El 2,5% de los pacientes tratados con **Seroquel XR®**, y el 2,3% de los pacientes tratados con placebo tuvieron taquicardia (>120 latidos por minuto) en algún momento durante los estudios clínicos. **Seroquel XR®** estuvo asociado con un aumento medio en la frecuencia cardíaca, que se evaluó por ECG, de 6,3 latidos por minuto en comparación con un aumento medio de 0,5 latido por minuto para el placebo. Esto es consistente con las frecuencias de **Seroquel®**. La incidencia de las reacciones adversas de taquicardia fue del 1,9% para **Seroquel XR®** en comparación con el 0,5% para el placebo. El uso de **Seroquel®** se asoció con un aumento medio en la frecuencia cardíaca, que se evaluó por ECG, de 7 latidos por minuto en comparación con un aumento medio de 1 latido por minuto entre los pacientes tratados con placebo. La ligera tendencia a la taquicardia puede estar relacionada con el potencial de Quetiapina para inducir cambios ortostáticos (Ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - *Hipotensión Ortostática*").

Niños y adolescentes

La seguridad y eficacia de **Seroquel XR®** no se han establecido en pacientes pediátricos. En el ensayo de esquizofrenia aguda (6 semanas) en adolescentes, ocurrieron aumentos de la frecuencia cardíaca (> 110 bpm) de significado clínico

potencial en 5,2% de los pacientes que recibieron **Seroquel**[®] 400 mg y 8,5% de los pacientes que recibieron **Seroquel**[®] 800 mg, frente al 0% de los pacientes que recibieron placebo. El aumento medio en la frecuencia cardíaca fue de 3,8 lpm y 11,2 lpm para los grupos **Seroquel**[®] 400 mg y 800 mg, respectivamente, en comparación con una disminución de 3,3 lpm en el grupo de placebo (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

En el ensayo agudo de manía bipolar (3 semanas) en niños y adolescentes, ocurrieron aumentos de la frecuencia cardíaca (> 110 lpm) de significado clínico potencial en 1,1% de los pacientes que recibieron **Seroquel**[®] 400 mg y 2,4% de los pacientes que recibieron **Seroquel**[®] 600 mg en comparación con el 0% de los pacientes que recibieron placebo. El aumento medio en la frecuencia cardíaca fue 12,8 lpm y 13,4 lpm para los grupos de **Seroquel**[®] 400 mg y 600 mg, respectivamente, en comparación con una disminución de 1,7 lpm en el grupo de placebo (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

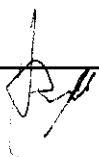
Experiencia poscomercialización

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

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

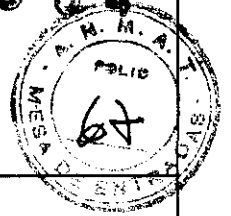
Otras reacciones adversas informadas desde la introducción en el mercado, que estuvieron en relación temporal con el tratamiento con **Seroquel**[®], pero no estuvieron necesariamente relacionadas de manera causal, incluyen las siguientes: agranulocitosis, miocardiopatía, hiponatremia, miocarditis, rabdomiólisis,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

En ensayos clínicos post-comercialización, se informaron elevaciones en el colesterol



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

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
MA. 11.832



total (predominantemente Colesterol - LDL).

SOBREDOSIFICACIÓN

Experiencia en seres humanos

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

Tratamiento de la sobredosis

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

No existe antídoto específico para Seroquel XR[®]. Por lo tanto, deben establecerse

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

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

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

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

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

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

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30°C. Mantener en su envase original.

PRESENTACIONES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Distribuido en Argentina por LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Calle 4, N°1429 (B1904CIA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel.: (0221) 425-9550/54.

Administración: Bernardo de Irigoyen 248 (CI072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud .

Certificado N° 46.865

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

Fecha última de revisión:

Prospecto aprobado por la ANMAT Disp. N°