



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

REGISTRO NACIONAL DE

4930

BUENOS AIRES, **30 AGO 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009474-09-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ROSPAW S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN N° 4930

solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades



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

DISPOSICIÓN Nº 4930

Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial QUETIAROS y nombre/s genérico/s QUETIAPINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por ROSPAW S.R.L., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN Nº **4930**

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Publíquese en el Boletín Informativo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-009474-09-1

DISPOSICIÓN Nº:

4930


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





2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

4930

Nombre comercial: QUETIAROS

Nombre/s genérico/s: QUETIAPINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Granel y envasado: Frasca SA: Galicia 2652 /66 Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Granel y envasado: Tauro SA: Juan A. García 5420 Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Blisteados: Arcano SA: Coronel Martiniano Chilavert 1124/26 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1).

Nombre Comercial: QUETIAROS.

Clasificación ATC: N05AH04.

Indicación/es autorizada/s: esta indicado para el tratamiento de: Episodios maniacos asociados



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

4930

con el trastorno bipolar I como monoterapia o en combinación con litio o divalproato.

Episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar. Esquizofrenia.

Concentración/es: 25 MG de QUETIAPINA (FUMARATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: QUETIAPINA (FUMARATO) 25 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.50 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 15.00 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 15.72 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.03 MG, POVIDONA K 30 4.00 MG, GLICOLATO DE ALMIDON SODICO 5.00 MG, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO DIHIDRATADO 30.00 MG, OPADRY II 85F 3.0 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos siendo los tres últimos de uso hospitalario.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos siendo los tres últimos de uso hospitalario.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar en lugar seco, a temperatura inferior a 30° C, y en su envase original.

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



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

4930

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: QUETIAROS.

Clasificación ATC: N05AH04.

Indicación/es autorizada/s: esta indicado para el tratamiento de: Episodios maniacos asociados con el trastorno bipolar I como monoterapia o en combinación con litio o divalproato. Episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar. Esquizofrenia.

Concentración/es: 100 MG de QUETIAPINA (FUMARATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: QUETIAPINA (FUMARATO) 100 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.50 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 25 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 24.38 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.08 MG, POVIDONA K 30 10.00 MG, GLICOLATO DE ALMIDON SODICO 12 MG, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO DIHIDRATADO 60 MG, OPADRY II 85F 7.50 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos siendo los tres últimos de uso hospitalario.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos siendo los tres últimos de uso hospitalario.

Período de vida Útil: 24 meses



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

4930

Forma de conservación: Conservar en lugar seco, a temperatura inferior a 30° C, y en su envase original.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (3).

Nombre Comercial: QUETIAROS.

Clasificación ATC: N05AH04.

Indicación/es autorizada/s: esta indicado para el tratamiento de: Episodios maniacos asociados con el trastorno bipolar I como monoterapia o en combinación con litio o divalproato. Episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar. Esquizofrenia.

Concentración/es: 200 MG de QUETIAPINA (FUMARATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: QUETIAPINA (FUMARATO) 200 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 7.00 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 50.00 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 48.76 MG, POVIDONA K 30 20.00 MG, GLICOLATO DE ALMIDON SODICO 24.00 MG, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO DIHIDRATADO 120.00 MG, OPADRY II 85F 15.00 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos siendo los tres últimos de



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

uso hospitalario.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos siendo los tres últimos de uso hospitalario.

Período de vida Útil: 24 meses


Forma de conservación: Conservar en lugar seco, a temperatura inferior a 30° C, y en su envase original.

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

DISPOSICIÓN N°:

4 9 3 0

h
R


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



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

4930


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

7930 89

Proyecto de Rotulo

QUETIAROS

QUETIAPINA 25mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada- Psico IV

Contenido: 10 comprimidos recubiertos

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Quetiapina fumarato (equivalente a 25mg de Quetiapina) 28,78mg

Excipientes: fosfato dibásico de calcio, povidona, celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, opadry II, oxido de hierro rojo.

POSOLOGIA:

Ver prospecto adjunto.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°:

Lote N°:

Vencimiento:

Conservar en lugar seco, a temperatura inferior a 30°C, y en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

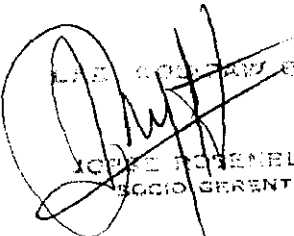
LABORATORIO ROSPAW SRL

Santos Dumont 4744 – Buenos Aires-

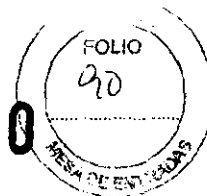
Director Técnico: Dr. Jorge Podosky –Farmacéutico

NOTA: El mismo texto se utiliza para las presentaciones de 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo las 2 últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.


JORGE E. PODOSKY
FARMACÉUTICO N.º 1251
DIRECTOR TÉCNICO


JORGE E. PODENELATY
SOCIO GERENTE

4930



Proyecto de Rotulo

QUETIAROS

QUETIAPINA 100mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada- Psico IV

Contenido: 10 comprimidos recubiertos

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Quetiapina fumarato (equivalente a 100mg de Quetiapina) 115,12mg

Excipientes: fosfato dibásico de calcio, povidona, celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, opadry II, óxido de hierro amarillo.

POSOLOGIA:

Ver prospecto adjunto.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Lote N°:

Vencimiento:

Conservar en lugar seco, a temperatura inferior a 30°C, y en su envase original

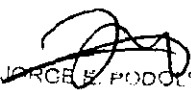
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

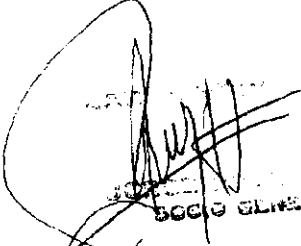
LABORATORIO ROSPAW SRL

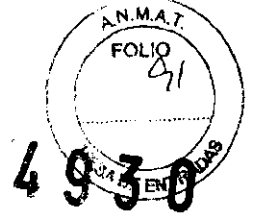
Santos Dumont 4744 – Buenos Aires-

Director Técnico: Dr. Jorge Podovsky –Farmacéutico

NOTA: El mismo texto se utiliza para las presentaciones que contengan 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos; siendo las 2 últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.


JORGE E. PODOVSKY
FARMACÉUTICO M. 1234
DIRECTOR TÉCNICO


SOCIO GERENTE



Proyecto de Rotafó

QUETIAROS

QUETIAPINA 200mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada- Psico IV

Contenido: 10 comprimidos recubiertos

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Quetiapina fumarato (equivalente a 200mg de Quetiapina) 230,24mg

Excipientes: fosfato dibásico de calcio, povidona , celulosa microcristalina , glicolato de almidón sódico , lactosa monohidrato , estearato de magnesio , opadry II .

POSOLOGIA:

Ver prospecto adjunto.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Lote N°:

Vencimiento:

Conservar en lugar seco, a temperatura inferior a 30°C, y en su envase original


MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

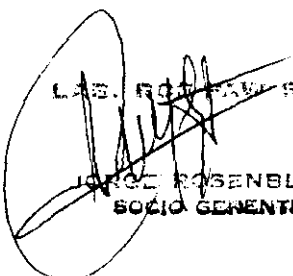
LABORATORIO ROSPAW SRL

Santos Dumont 4744 – Buenos Aires-

Director Técnico: Dr. Jorge Podolsky –Farmacéutico

NOTA: El mismo texto se utiliza para las presentaciones que contengan 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos; siendo las 2 últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.


JORGE E. PODOLSKY
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO


LAB. ROSPAW S.R.L.
JORGE ROSENBLATT
SOCIO GERENTE



Proyecto de Prospecto

QUETIAROS

QUETIAPINA 25mg – 100mg – 200 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada- Psico IV

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

QUETIAROS 25mg: quetiapina fumarato 28,78mg (equivalente a 25mg de quetiapina); fosfato dibásico de calcio 30mg; povidona 4mg; celulosa microcristalina 15mg; glicolato de almidón sódico 5mg; lactosa monohidrato 15,72mg; estearato de magnesio 1,5mg; opadry II 3mg; óxido de hierro rojo 0,03mg.

QUETIAROS 100mg: quetiapina fumarato 115,12mg (equivalente a 100 mg de quetiapina); fosfato dibásico de calcio 60mg; Povidona 10mg; celulosa microcristalina 25mg; glicolato de almidón sódico 12mg; lactosa monohidrato 24,38 mg; estearato de magnesio 3,5mg; opadry II 7,5mg; óxido de hierro amarillo 0,08mg.

QUETIAROS 200mg: quetiapina fumarato 230,24mg (equivalente a 200mg de quetiapina); fosfato dibásico de calcio 120mg; povidona 20mg; celulosa microcristalina 50mg; glicolato de almidón sódico 24mg; lactosa monohidrato 48,76mg; estearato de magnesio 7mg; opadry II 15mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antipsicótico.

INDICACIONES

QUETIAROS está indicado para el tratamiento de:

- Episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar tipo I, como monoterapia o en combinación con litio o divalproato.
- Episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar.
- Esquizofrenia.

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

La esquizofrenia y el trastorno bipolar tipo I en pacientes pediátricos constituyen serios trastornos mentales cuyo diagnóstico puede ser difícil. En el caso de la esquizofrenia, la sintomatología puede ser variable, y para el trastorno bipolar tipo I, los pacientes pueden tener patrones variables en cuanto a la periodicidad de los síntomas maníacos o mixtos.

Se recomienda que la terapia con medicamentos para la esquizofrenia y trastorno bipolar tipo I en pacientes pediátricos se inicie sólo después de un exhaustivo diagnóstico, debido a los riesgos asociados con el tratamiento con medicamentos; y deberá indicarse como parte de un programa de tratamiento total que incluye aspectos psicológicos, educativos y sociales.

JORGE E. PODOLSKY
FARMACÉUTICO N.º 225C
DIRECTOR TÉCNICO



4930

ACCION FARMACOLÓGICA

La Quetiapina es un antipsicótico atípico que interactúa con una variedad de receptores de neurotransmisores. Posee mayor afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5-HT₂) que por los de dopamina (receptores D₁ y D₂).

También se une con gran afinidad a los receptores de la histamina y los receptores adrenérgicos α 1-; la afinidad por los receptores α 2-adrenérgicos es menos marcada. La Quetiapina no tiene afinidad significativa por los receptores muscarínicos colinérgicos o los receptores benzodiazepínicos.

La Quetiapina es eficaz en las pruebas de actividad antipsicótica, tales como la prueba de evitación condicionada. Además, neutraliza el efecto de los agonistas de la dopamina (como lo demuestran las medidas electrofisiológicas o etológicas) y provoca un aumento en la concentración de metabolitos de la dopamina, lo que constituye un signo neuroquímico de bloqueo del receptor D₂. Los resultados de estudios en animales de experimentación para predecir el riesgo de síntomas extrapiramidales (SEP) revelaron que la Quetiapina produce solamente una ligera catalepsia en dosis efectivas para bloquear los receptores dopaminérgicos D₂, que la Quetiapina provoca una disminución selectiva de la despolarización en neuronas dopaminérgicas mesolímbicas A₁₀ versus las nigroestriadas A₉ involucradas en la función motora y que la Quetiapina evidencia riesgo mínimo de distonía en monos sensibilizados con neurolepticos.

La Quetiapina no produce aumentos sostenidos de prolactina.

En estudios clínicos, se ha demostrado que la Quetiapina es eficaz en el tratamiento de los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia. En un estudio clínico comparativo con clorpromazina y dos con haloperidol, la Quetiapina demostró eficacia similar a ambos, a corto plazo.

FAMACOCINETICA

La Quetiapina es rápidamente absorbida luego de su administración por vía oral; alcanzando su pico máximo de concentración plasmática en 1,5 hs. La administración con alimentos no afecta considerablemente su biodisponibilidad.

Se une a las proteínas plasmáticas en un 83 %. El volumen de distribución es de aproximadamente 10 ± 4 litros / por kg de peso corporal.

La Quetiapina es ampliamente metabolizada en el hígado. Los principales metabolitos en el plasma humano no poseen actividad farmacológica importante. Estudios realizados con Quetiapina C¹⁴ demostraron que menos de 5 % de la dosis administrada es excretada sin cambios por orina y heces. Aproximadamente el 73% de la radiactividad se excreta por la orina, y el 21% por las heces.

Estudios in vitro muestran que esencialmente es la enzima CYP3A4 del citocromo P450 la responsable del metabolismo de la Quetiapina. La Quetiapina y varios de su metabolitos son inhibidores débiles de las actividades de las enzimas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 del citocromo P450 humano; sólo a concentraciones 10 a 50 veces superiores a la dosis diaria recomendada, que es 300 mg a 450 mg al día en seres humanos. En base a estos resultados in vitro, es poco probable que la administración concomitante de Quetiapina con otros medicamentos produzca una inhibición clínicamente significativa del metabolismo del otro medicamento mediado por las enzimas del citocromo P450. La vida media de eliminación de la Quetiapina es de aproximadamente 7 horas. Su farmacocinética es lineal y no difiere entre hombres y mujeres.

La depuración media de Quetiapina en pacientes de edad avanzada es aproximadamente un 30% a 50% menor que la registrada en adultos de 18 a 65 años.

La depuración plasmática media de la Quetiapina disminuyó en aproximadamente un 25% en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/minuto/1,73 m²) y en pacientes con insuficiencia hepática/cirrosis alcohólica estable, manteniéndose los valores individuales de depuración dentro de los límites normales. Estudios clínicos han demostrado que la Quetiapina es efectiva cuando se la administra dos veces al día. Esto se encuentra además sustentado por datos de un estudio con tomografía por emisión de positrones (PET), en el cual se observó que la ocupación de los receptores 5HT₂ y D₂ se mantienen hasta 12 horas después de administrada la dosis.

JORGE E. PODOLSKY
FARMACÉUTICO N.º 0254
DIRECTOR TÉCNICO



Información sobre seguridad preclínica

Estudios de toxicidad aguda:

La Quetiapina tiene una baja toxicidad aguda. Según estudios publicados, los hallazgos en ratones y ratas después de la administración oral (500 mg/kg) o intraperitoneal (100 mg/kg) fueron característicos de un medicamento neuroléptico eficaz y abarcaron: disminución de la actividad motora, ptosis, pérdida del reflejo de enderezamiento, presencia de líquido alrededor de la boca y convulsiones.

Estudios de toxicidad con administración repetida:

En estudios de dosis múltiples realizados en ratas, perros y monos, la Quetiapina produjo los efectos esperados de un medicamento antipsicótico sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, sedación con dosis bajas y temblor, convulsiones o postración con la exposición a dosis altas). La hiperprolactinemia, inducida por la actividad antagonista de la Quetiapina o de sus metabolitos a nivel de los receptores dopaminérgicos D₂, varió entre especies pero fue más pronunciada en ratas; se observó una variedad de efectos a consecuencia de éste en un estudio de 12 meses, tales como hiperplasia mamaria, aumento del peso de la hipófisis, disminución del peso del útero y aceleración del crecimiento de las hembras.

En ratones, ratas y monos, se observaron efectos morfológicos y funcionales reversibles sobre el hígado, compatibles con la inducción de enzimas hepáticas.

En ratas y monos se observaron hipertrofia de las células foliculares tiroideas y cambios en las concentraciones plasmáticas de hormona tiroidea.

La pigmentación de distintos tejidos, en particular la tiroidea, no se asoció con efectos morfológicos ni funcionales.

En perros, ocurrieron aumentos transitorios de la frecuencia cardiaca, sin efecto alguno sobre la presión arterial.

Las cataratas triangulares posteriores que se observaron después de 6 meses en perros con la dosis de 100 mg/kg/día fueron compatibles con la inhibición de la biosíntesis del colesterol en el cristalino. No se observaron cataratas en monos *Cynomolgus* tratados con dosis de hasta 225 mg/kg/día, ni en roedores.

La supervisión realizada durante los estudios clínicos en el ser humano no reveló opacidades de la córnea relacionadas con el medicamento. No se observaron signos de reducción de los neutrófilos ni de agranulocitosis en ninguno de los estudios de toxicidad.

Estudios de carcinogénesis:

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

En ratas (250 mg/kg/día) y ratones (250 y 750 mg/kg/día) machos, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas benignos de las células foliculares tiroideas, compatible con los mecanismos conocidos propios de los roedores y resultantes de un aumento de la depuración hepática de tiroxina.

Estudios sobre la reproducción:

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

La Quetiapina no evidenció efectos teratogénicos.

Estudios de

mutagénesis:

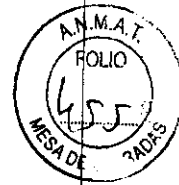
Según estudios publicados, sobre toxicidad genética realizados con Quetiapina concluyen que no es un medicamento mutagénico ni clastogénico.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

QUETIAROS debe administrarse dos veces al día, con o sin alimentos.

Esquizofrenia

JORGE E. PODOLSKY
FARMACÉUTICO (I.N. 0250)
DIRECTOR TÉCNICO



4930

Adultos:

La dosis diaria total durante los primeros cuatro días de tratamiento, fraccionada en dos tomas diarias, es de 50 mg (Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4).

A partir del cuarto día, la dosis debe ser ajustada a la dosis eficaz común de 300 a 450 mg al día. Sin embargo, puede ajustarse en función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente, entre 150 y 750 mg al día.

La efectividad de la Quetiapina para tratamientos mayores a las 6 semanas de duración aun no ha sido evaluada con estudios clínicos controlados. Por lo tanto, el médico que decida prolongar el tratamiento por periodos mayores deberá reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios a largo plazo del fármaco para cada paciente en particular.

Adolescentes (13 a 17 años de edad):

La dosis diaria total durante los primeros cinco días de tratamiento, fraccionada en dos tomas diarias, es de 50mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3), 300 mg (día 4) y 400 mg (día 5). Después de 5 días, podrá ajustarse dentro del rango de dosis recomendada de 400 a 800 mg / día según la respuesta y la tolerancia del paciente.

Los ajustes deben ser en incrementos de no más de 100mg / día.

La efectividad del tratamiento no ha sido evaluada sistemáticamente en ensayos clínicos de más de 6 semanas de duración. Por lo tanto, el médico que decida prolongar el tratamiento por periodos mayores deberá hacerlo con la mínima dosis efectiva y reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios a largo plazo del fármaco para cada paciente en particular.

Desorden Bipolar tipo I

Adultos:

Depresión:

La dosis deberá administrarse una vez por día al acostarse: 50 mg(Día 1); 100mg (Día 2); 200mg (Día 3) , 300mg (Día 4). La eficacia antidepresiva de la Quetiapina se ha evaluado en estudios clínicos en el rango de dosis de 300 a 600mg. La efectividad del tratamiento no ha sido sistemáticamente evaluada por ensayos clínicos controlados para periodos mayores de 8 semanas.

Manía:

La Quetiapina esta indicada para el tratamiento de los episodios de manía aguda con desorden bipolar I como monoterapia o combinada con otros fármacos.

La Quetiapina deberá administrarse en 2 dosis diarias ya sea como monoterapia o como terapia combinada con litio o divalproex para un total de 100 mg para el Día 1, 200 mg para el Día 2, 300 mg para el Día 3 y 400 mg para el Día 4. Los ajustes de la dosificación posteriores hasta 800 mg/día en el Día 6 deben ser en aumentos de no más de 200 mg por día. La dosis efectiva usual está en el rango de 400 a 800 mg/día. La seguridad de la dosificación por encima de los 800 mg/día aun no ha sido establecida.

La efectividad del tratamiento no ha sido evaluada sistemáticamente en ensayos clínicos de más de 12 semanas de duración como monoterapia; ni de más de 3 semanas de duración en terapia combinada. Por lo tanto, el médico que decida prolongar el tratamiento por periodos mayores deberá reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios a largo plazo del fármaco para cada paciente en particular.

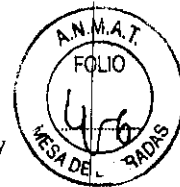
Niños y Adolescentes (10 a 17 años de edad):

La dosis diaria total, fraccionada en dos o tres tomas, para los cinco primeros días de tratamiento es de 50mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3), 300 mg (día 4) y 400 mg (día 5). Después de 5 días, podrá ajustarse dentro del rango de dosis recomendada de 400 a 600 mg / día según la respuesta y la tolerancia del paciente.

Los ajustes deben ser en incrementos de no más de 100mg / día.

La efectividad del tratamiento no ha sido evaluada sistemáticamente en ensayos clínicos de más de 3 semanas de duración. Por lo tanto, el médico que decida prolongar el tratamiento por periodos

JORGE E. PODOLSKY
FARMACEUTICO CLINICO
DIRECTOR TECNICO



4930

mayores deberá hacerlo con la mínima dosis efectiva y reevaluar periódicamente los riesgos y beneficios a largo plazo del fármaco para cada paciente en particular.

Pacientes de edad avanzada:

Al igual que otros antipsicóticos, la Quetiapina debe usarse con precaución en las personas de edad avanzada, en particular al inicio del tratamiento. Los pacientes de edad avanzada deben comenzar el tratamiento con una dosis de 25 mg/día; aumentándose diariamente, de 25 a 50 mg, hasta alcanzar la dosis efectiva, la cual probablemente será menor que la empleada en pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal y hepática:

La depuración oral de la Quetiapina se reduce aproximadamente un 25% en los pacientes con compromiso renal o hepático. La Quetiapina es metabolizada extensamente a nivel hepático, por lo cual debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

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

Cambio de otro antipsicótico:

No existe hasta el momento información sistemática referida al cambio, en pacientes con esquizofrenia, de otro antipsicótico a Quetiapina. Así como la inmediata suspensión del tratamiento con el antipsicótico puede ser aceptable para algunos pacientes con esquizofrenia, una discontinuación gradual puede ser más apropiada para otros. En todos los casos, el período de coincidencia entre ambos antipsicóticos debe ser mínimo. Cuando el cambio es desde antipsicóticos de depósito, si es médicamente apropiado, iniciar la terapia con Quetiapina en lugar de la siguiente inyección programada. La necesidad de continuar con la medicación para SEP existente debería ser reevaluada periódicamente.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS:

Mortalidad incrementada en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:

Los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, tratados con antipsicóticos atípicos poseen mayor riesgo de muerte comparados con aquellos que reciben placebo. Según estudios clínicos controlados con placebo, realizados en pacientes con demencia tratados con tales drogas, en tratamientos de 10 semanas; se observó que la mortalidad fue entre 1,6 y 1,7 veces mayor en los pacientes tratados que en los que recibieron placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría no estuvo relacionada con una enfermedad cardíaca (por ejemplo muerte súbita o falla cardíaca), ni con infecciones (neumonía). La Quetiapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes geriátricos con psicosis relacionada con demencia.

Ideación suicida en niños y adolescentes:

Los antidepresivos aumentaron el riesgo de comportamiento e ideación suicida en estudios a corto plazo de niños, adolescentes y adultos jóvenes con Trastorno Depresivo Mayor y otros desórdenes psiquiátricos. Si se considera el uso de Quetiapina o cualquier otro antidepresivo en este grupo etario, se deben balancear los riesgos con las necesidades clínicas.

Estudios a corto plazo no demostraron un aumento en el riesgo de ideación suicida comparando antidepresivos con placebo en adultos de más de 24 años y hubo una disminución del riesgo en adultos de más de 65 años en los mismos estudios.

JORGE E. POBOLSKY
FARMACÉUTICO EN JEFE
DIRECTOR TÉCNICO



14930

La depresión y otros desordenes psiquiátricos por sí mismos están asociados con el aumento del riesgo de suicidio.

Los pacientes de todas las edades que inicien la terapia con antidepresivos deben ser observados atentamente para detectar empeoramiento clínico, ideación suicida o cambios en el comportamiento. Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados y la comunicación con el médico tratante. La quetiapina no debe ser utilizada en pacientes menores de 10 años de edad. (Ver Precauciones y advertencias)

PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): El tratamiento antipsicótico se ha asociado con el Síndrome Neuroléptico Maligno. Sus manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autonómica (pulso irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir: aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK), mioglobulinuria (rabdmiolisis) e insuficiencia renal aguda. En el momento del diagnóstico, se deben excluir casos donde se presente alguna enfermedad grave (neumonía, infección sistémica, etc) y síntomas extrapiramidales no tratados o mal tratados. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen la toxicidad anticolinérgica central, insolación, fiebre medicamentosa y patología primaria del SNC.

El tratamiento del SNM puede incluir: 1) interrupción inmediata del tratamiento con antipsicóticos y otros fármacos no esenciales a la terapia concurrente. 2) Tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico. 3) Tratamiento de cualquier problema médico serio concomitante para los cuales existen tratamientos específicos disponibles. No hay acuerdo sobre los tratamientos farmacológicos específicos para el SNM. Si los pacientes requieren tratamiento con fármacos antipsicóticos luego de recuperarse del SNM, el reinicio de la terapia con Quetiapina debe evaluarse cuidadosamente, ya que se han informado recurrencias.

Disquinesia tardía: Como con otros antipsicóticos, es posible que la Quetiapina provoque un síndrome de movimientos disquinésicos involuntarios y potencialmente irreversibles. Aunque la frecuencia del síndrome parece ser mayor en pacientes añosos, especialmente mujeres, es imposible confiar en la frecuencia estimada para predecir que pacientes tienen probabilidades de desarrollar el síndrome al inicio del tratamiento antipsicótico. Se cree que el riesgo de desarrollar Disquinesia Tardía y la probabilidad de que sea irreversible aumenta cuando la duración del tratamiento y la dosis acumulativa del antipsicótico es mayor. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse aunque es menos común, luego de un tratamiento relativamente corto a dosis bajas.

Hiperglucemia y Diabetes Mellitus

Se han comunicado casos de hiperglucemia, desde agravamiento de una diabetes preexistente y cetoacidosis diabética hasta muerte durante el tratamiento con antipsicóticos atípicos, incluida la Quetiapina. La evaluación de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los valores anormales de glucosa se complica por la posibilidad de un aumento del riesgo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia y por el aumento en la incidencia de la diabetes mellitus en la población general. Los estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de hiperglucemia como efecto adverso derivado del tratamiento con antipsicóticos atípicos. Los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus que hayan iniciado un tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser controlados regularmente debido al riesgo de empeoramiento en sus niveles de glucosa. En pacientes con factores de riesgo de diabetes mellitus (obesidad, historia familiar) que han iniciado un tratamiento con antipsicóticos atípicos deberá determinarse sus valores de glucosa al inicio del tratamiento y luego periódicamente durante el mismo.

Cualquier paciente tratado con antipsicóticos atípicos deberá ser monitoreado buscando síntomas de hiperglucemia, polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad.

En algunos pacientes que presentaron los síntomas, al discontinuar el tratamiento antipsicótico la hiperglucemia desapareció, mientras que otros necesitaron tratamiento antidiabético posterior.

Enfermedades cardiovasculares

JORGE E. PODOLSKY
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO



4 9 3 0

La Quetiapina debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares conocidas, u otras condiciones que predisponen a la hipotensión; ya que puede producir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de titulación de la dosis, esto es más frecuente en pacientes de edad avanzada que en pacientes más jóvenes. En estudios clínicos controlados, la Quetiapina no fue asociada con un aumento persistente en el intervalo QT. Sin embargo, al igual que con otros antipsicóticos, debe tenerse precaución cuando se administra Quetiapina junto con otros fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Hipotensión Ortostática

La Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de titulación. El riesgo de hipotensión ortostática y síncope puede minimizarse limitando la dosis inicial a 25mg. (Ver Posología y Modo de Administración). Si esto ocurre deberá disminuirse la dosis al valor anterior de titulación.

Incremento de la Presión Arterial en niños y adolescentes:

Estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con esquizofrenia (6 semanas de duración) y con manía bipolar (3 semanas de duración) evidenciaron una incidencia de aumento de la presión sistólica (≥ 20 mmHg) del 15,2% en los pacientes tratados con Quetiapina y del 5,5% para los tratados con placebo; mientras que el aumento de la presión diastólica (≥ 10 mmHg) fue de 40,6% para los tratados con Quetiapina y del 24,5% para los tratados con placebo.

Se recomienda evaluación inicial y control periódico de la presión arterial en pacientes pediátricos y adolescentes.

Convulsiones

Al igual que con otros antipsicóticos, la Quetiapina debe usarse con precaución al tratar pacientes con antecedentes de convulsiones o condiciones que potencialmente reducen el umbral convulsivo, por ejemplo demencia por Alzheimer. Las condiciones que reducen el umbral convulsivo pueden ser mas frecuentes en personas mayores de 65 años. .

Cataratas

Estudios con perros informaron el desarrollo de cataratas asociadas con el tratamiento con Quetiapina. También se informaron cambios en el cristalino en pacientes bajo tratamiento prolongado con Quetiapina, aunque no se ha establecido una relación causal con el fármaco. Sin embargo, la posibilidad de alteraciones no puede ser excluida por el momento, por lo que se recomienda la evaluación del cristalino al inicio del tratamiento y posteriormente a intervalos de 6 meses durante el tratamiento crónico.

Hipotiroidismo:

Ensayos clínicos con Quetiapina demostraron una disminución de los valores de tiroxina (T4) total y libre relacionados con la dosis; de aproximadamente 20% en el extremo superior del rango de dosis terapéutica, y alcanzo su máximo en las primeras 2 a 4 semanas de tratamiento, sin una mayor reducción durante el tratamiento a largo plazo. No se observó evidencia de cambios significativos en la concentración de TSH y TBG a lo largo del tratamiento. En casi todos los casos, la interrupción del tratamiento con Quetiapina se asoció con reversión de los efectos sobre T₄ total y libre, independientemente de la duración del tratamiento.

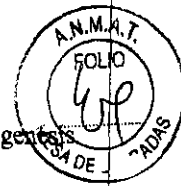
Colesterol y Triglicéridos

Ensayos realizados con pacientes esquizofrénicos evidenciaron que aquellos tratados con Quetiapina tuvieron aumentos en los valores iniciales de colesterol y triglicéridos de 11% y 17% respectivamente, y fue relacionado parcialmente con los aumentos de peso observados en estos pacientes.

Hiperprolactinemia

Al igual que otras drogas antagonistas de los receptores dopaminérgicos D2, la Quetiapina produjo elevación de los niveles de prolactina en algunos pacientes. Se han reportado desórdenes como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia con compuestos que elevan los niveles de prolactina, aunque se desconoce la importancia clínica de los niveles séricos de prolactina para la mayoría de los pacientes. Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han

JORGE E. PODOLSKY
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO



4930

mostrado una relación entre la administración crónica de esta clase de fármacos y la tumorigenesis en seres humanos. Se considera que la evidencia disponible es demasiado limitada para ser concluyente.

Elevación de las

Transaminasas séricas

Se han informado elevación

de las transaminasas séricas asintomáticas, temporarias e irreversibles.

Discapacidad cognitiva y motora

La

somnolencia es un evento adverso reportado frecuentemente en pacientes tratados con Quetiapina, especialmente durante los 3-5 días iniciales de ajuste de dosis. Como la Quetiapina puede impedir el juicio, el entendimiento o la capacidad motriz, se deberá tener precaución para realizar actividades que requieran estado de alerta, tales como conducir un vehículo o maquinaria.

Priapismo

No se ha

establecido una relación causal entre el uso de Quetiapina y el priapismo, pero se han reportado otras drogas con efecto bloqueador alfa adrenérgico que inducen al priapismo.

Regulación de la temperatura corporal

Los

agentes antipsicóticos pueden dificultar la regulación de la temperatura corporal. Se aconseja precaución en la prescripción a pacientes que pueden experimentar condiciones que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, como realización de ejercicio extenuante, exposición al calor extremo, pacientes que reciban medicación concomitante con actividad anticolinérgica, o sometidos a deshidratación.

Disfagia

La

dismotilidad esofágica y la aspiración han sido asociadas al empleo de drogas antipsicóticas. Se recomienda precaución en pacientes con riesgo de neumonía aspirativa.

Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis

Se han reportado casos de leucopenia/neutropenia/agranulocitosis asociados al uso de antipsicóticos atípicos, incluida la Quetiapina. Pacientes que posean un bajo recuento leucocitario o con historia de leucopenia o neutropenia inducida por drogas, deberán ser monitoreados frecuentemente durante los primeros meses de tratamiento, y deberá suspenderse inmediatamente la administración de Quetiapina, ante el primer signo de decrecimiento del recuento leucocitario en ausencia de otros factores causales.

Embarazo y Lactancia

No se

ha establecido la seguridad y eficacia de la Quetiapina durante el embarazo. (Ver Información sobre Seguridad Preclínica – Estudios sobre la reproducción).

La Quetiapina solo debe

utilizarse durante el embarazo si los beneficios esperados justifican los riesgos potenciales.

Se desconoce el grado de excreción en la leche humana, por lo que debe suprimirse la lactancia durante el tratamiento con Quetiapina.

INTERACCIONES

No se ha evaluado en estudios sistemáticos en forma extensiva los riesgos de uso de la Quetiapina en combinación con otras drogas. Dados los efectos que la Quetiapina produce sobre el SNC se deberá tener precaución al administrarla concomitantemente con otras drogas de acción central.

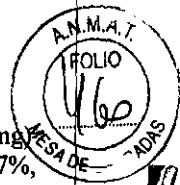
Alcohol: Estudios clínicos evidenciaron potenciación de los efectos motrices y cognitivos del alcohol, por lo que deberá evitarse la ingesta de alcohol durante el tratamiento con Quetiapina.

Antihipertensivos: Dado su potencial para inducir hipotensión, se deberá tener especial cuidado durante la terapia concomitante con agentes antihipertensivos.

Levodopa: La Quetiapina puede ser antagonista de la levodopa y de los agonistas de la dopamina.

Fenitoína: La administración de Quetiapina (250 mg tres veces al día) conjuntamente con Fenitoína, aumenta 5 veces el clearance oral medio de la Quetiapina. Puede requerirse un aumento de la dosis de Quetiapina para mantener el control de los síntomas de la esquizofrenia en pacientes que reciben Quetiapina conjuntamente con fenitoína u otro inductor de enzimas hepáticas (carbamazepina, barbituratos, rifampicina, glucocorticoides). Se debe tener especial cuidado si es necesario reemplazar la fenitoína por un no inductor enzimático (ej. Valproato) (Ver dosis y administración)

JORGE E. PODOLSKY
FARMACÉUTICO
DIRECCIÓN TÉCNICA



Divalproato: el uso concomitante de Quetiapina (150 mg dos veces al día) y Divalproato (500mg) aumenta la concentración plasmática máxima media de Quetiapina en estado estacionario un 17%, sin afectar la absorción o el clearance oral medio.

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

Cimetidina: La farmacocinética de la Quetiapina no se modificó después de la administración concomitante con cimetidina, conocido inhibidor de las enzimas del P450.

Inhibidores del Citocromo P450 3A: La coadministración de ketoconazol (200mg una vez al día por 4 días), potente inhibidor del citocromo P450 3A reduce el clearance oral de la Quetiapina en un 84 %, resultando en un incremento de 335% la concentración plasmática máxima de la Quetiapina. Es necesario una reducción de la dosis de Quetiapina cuando se la administra conjuntamente con ketoconazol u otros inhibidores del citocromo P450 3A (itraconazol, fluconazol, eritromicina).

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

Efecto de la Quetiapina sobre otras drogas:

Lorazepam: el clearance oral medio del lorazepam (2mg una vez al día) se reduce en un 20% al ser administrado conjuntamente con Quetiapina (250 mg tres veces al día).

Divalproato: La concentración máxima promedio y la absorción del ácido valproico libre y total en estado estable, disminuyeron entre un 10% y un 12% cuando el divalproex (500 mg dos veces al día) fue administrado con Quetiapina (150 mg dos veces al día).

Litio: La administración concomitante de Quetiapina (250 mg tres veces al día) y litio no tuvo efectos sobre los parámetros farmacocinéticos del litio.

Antipirina: la administración de dosis diarias múltiples de Quetiapina (hasta 750 mg/día dividida en tres tomas) no tuvo efecto relevante sobre el clearance de la antipirina ni en la recuperación de metabolitos de la antipirina en la orina. Estos resultados indican que la Quetiapina no induce en forma significativa a las enzimas del citocromo P450 mediadoras del metabolismo de la antipirina.

REACCIONES ADVERSAS

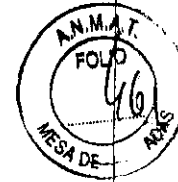
Observadas durante estudios clínicos controlados de corta duración:

a) *Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia del 1 % o mas:*

- Tabla 1: Incidencia de las reacciones adversas ocurridas durante el tratamiento en terapia aguda de esquizofrenia (hasta 6 semanas) y manía bipolar (hasta 12 semanas) en el 1% o mas de los pacientes tratados con Quetiapina a dosis de 75 a 800 mg/día como monoterapia, donde la incidencia en los pacientes tratados con Quetiapina fue mayor que la incidencia en los pacientes tratados con placebo.

Sistema	Quetiapina (n=719)	Placebo (n=404)
Cuerpo como unidad		
Cefalea	21%	14%
Dolor	7%	5%
Astenia	5%	3%
Dolor abdominal	4%	1%
Dolor de espalda	3%	1%
Fiebre	2%	1%
Cardiovascular		
Taquicardia	6%	4%
Hipotensión postural	4%	1%
Digestivo		

JORGE E. PODOLSKY
FARMACÉUTICO Nº 11.125
DIRECTOR TÉCNICO



4930

Sequedad de boca	9%	3%
Constipación	8%	3%
Vómitos	6%	5%
Dispepsia	5%	1%
Gastroenteritis	2%	0%
Gamaglutamiltranspeptidasa elevada	1%	0%
Metabólico y Nutricional		
Aumento de peso	5%	1%
TGP elevada	5%	1%
TGO elevada	3%	1%
Nervioso		
Agitación	20%	17%
Somnolencia	18%	8%
Mareos	11%	5%
Ansiedad	4%	3%
Respiratorio		
Faringitis	4%	3%
Rinitis	3%	1%
Piel y apéndices de la piel		
Rash	4%	2%
Sentidos		
Ambliopía	2%	1%

Incidencia del 5% o más y observados en una proporción al menos 2 veces mayor con la Quetiapina que con el placebo: somnolencia: 18%; mareos (11%); sequedad de boca (9%); constipación (8%); TGP elevada (5%); aumento de peso (5%) y dispepsia (5%).

Tabla 2: Incidencia de las reacciones adversas ocurridas durante el tratamiento de manía bipolar (hasta 3 semanas) en el 5% o más de los pacientes tratados con Quetiapina (dosis entre 100 y 800 mg/día), administrada conjuntamente con litio o divalproato, donde la incidencia en los pacientes tratados con Quetiapina fue mayor que la incidencia en los pacientes tratados con placebo.

Sistema	Quetiapina (n=196)	Placebo (n=203)
Cuerpo como unidad		
Cefalea	17%	13%
Astenia	10%	4%
Dolor abdominal	7%	3%
Dolor de espalda	5%	3%
Cardiovascular		
Hipotension postural	7%	2%
Digestivo		
Sequedad de boca	19%	3%
Constipación	10%	5%
Metabólico y Nutricional		
Aumento de peso	6%	3%
Nervioso		
Somnolencia	34%	9%
Mareos	9%	6%
Temblor	8%	7%
Agitación	6%	4%
Respiratorio		
Faringitis	6%	3%

JORGE E. PODOLSKY
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO



30

Las reacciones adversas más frecuentes observados en una proporción al menos 2 veces mayor con la Quetiapina que con el placebo fueron: somnolencia (34%); sequedad de boca (19%); astenia (10%); constipación (10%); dolor abdominal (7%); hipotensión postural (7%); faringitis (6%) y aumento de peso (6%).

Reacciones adversas más frecuentes ocurridas durante el tratamiento de depresión bipolar (más de 8 semanas) en 5% o más de pacientes tratados con Quetiapina (dosis entre 300 y 600 mg/día) donde la incidencia en los pacientes tratados con Quetiapina fue en una proporción al menos 2 veces mayor que la incidencia en los pacientes tratados con placebo: somnolencia (57%); sequedad de boca (44%); mareos (18%); constipación (10%) letargo (5%); y congestión nasal (5%).

Investigaciones no revelaron diferencias clínicamente significativas en la ocurrencia de reacciones adversas en lo que respecta a sexo, edad y raza.

b) *Reacciones adversas dependientes de la dosis:*

Del análisis estadístico de la información obtenida durante un estudio clínico donde se compararon 5 dosis fijas de Quetiapina (75mg, 150mg, 300mg, 600mg y 750mg/día con placebo, surgió que habría una posible relación con la dosis para los siguientes efectos adversos ($p < 0,05$): dispepsia, dolor abdominal y aumento de peso.

c) *Signos Vitales y Estudios de Laboratorio:* hiperglucemia, hiperlipidemia, hipotensión ortostática. (Ver Precauciones). Cambios en el ECG: estudios clínicos controlados determinaron una ligera tendencia a la taquicardia que puede estar relacionada con el potencial de la Quetiapina para inducir cambios ortostáticos. (Ver Precauciones).

d) *Otras Reacciones Adversas:*

Frecuentes: 1/100 pacientes; Infrecuentes: 1/100 – 1/1000 pacientes; Raros <1/1000 pacientes.

- *Sistema Nervioso:* Frecuentes: Hipertonía, disartria. Infrecuentes: sueños anormales, discinesia, pensamiento anormal, discinesia tardía, vértigo, movimientos involuntarios, confusión, amnesia, psicosis, alucinaciones, hiperkinesia, libido incrementada, retención urinaria, incoordinación, reacción paranoide, trastornos de la marcha, mioclonia, delirio, reacción maniaca, apatía, ataxia, despersonalización, estupor, bruxismo, reacción catatonica, hemiplejía. Raros: afasia, síndrome bucolingual, coreoatetosis, delirio, labilidad emocional, euforia, libido disminuida, neuralgia, tartamudeo, hematoma subdural.
- *Cuerpo como unidad:* frecuentes: síndrome gripal. Infrecuentes: dolor de cuello, dolor pélvico, intento de suicidio, malestar, reacciones de fotosensibilidad, escalofríos, edema facial, moniliasis. Raros: agrandamiento abdominal.
- *Aparato Digestivo:* Frecuentes: anorexia. Infrecuentes: salivación incrementada, aumento del apetito, gama glutamil transpeptidasa aumentada, gingivitis, disfagia, flatulencia, gastroenteritis, gastritis, hemorroides, estomatitis, sed, caries, incontinencia fecal, reflujo gastroesofágico, hemorragia de las encías, úlceras orales, hemorragia rectal, edema de lengua. Raros: glositis, hematemesis, obstrucción intestinal, melena, pancreatitis.
- *Aparato Cardiovascular:* Frecuentes: palpitaciones. Infrecuentes: vasodilatación, prolongación del intervalo QT, migraña, bradicardia, isquemia cerebral, pulso irregular, anomalía de la onda T, bloqueo de rama, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, inversión de la onda T, Raros: angina de pecho, fibrilación atrial, bloqueo AV de primer grado, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboflebitis, aplanamiento de la onda T, anomalía ST, prolongación del QRS.
- *Aparato Respiratorio:* frecuentes: faringitis, rinitis, tos, disnea. Infrecuentes: neumonía, epistaxis, asma. Raros: hipo, hiperventilación.
- *Sistema Metabólico y Nutricional:* Frecuentes: edema periférico. Infrecuentes: pérdida de peso, elevación de la fosfatasa alcalina, hiperlipemia, intolerancia al alcohol, deshidratación,

JORGE E. PODOLSKY
FARMACÉUTICO EN EJERCICIO
DIRECTOR TÉCNICO



4930

hiperglucemia, creatinina elevada, hipoglucemia. Raros: glucosuria, gota, edema de mano, hipokalemia, intoxicación por agua.

- **Piel y Apéndices:** frecuentes: sudoración. Infrecuentes: prurito, acne, eczema, dermatitis de contacto, rash maculo-papular, seborrea, ulceración de la piel. Raros: dermatitis exfoliativa, psoriasis, decoloración de la piel.
- **Aparato Urogenital:** Infrecuentes: dismenorrea, vaginitis, incontinencia urinaria, metrorragia, impotencia, disuria, moniliasis vaginal, trastornos de eyaculación, cistitis, amenorrea, galactorrea, leucorrea, hemorragia vaginal, vulvovaginitis, orquitis. Raros: ginecomastia, nocturna, poliuria, falla renal aguda.
- **Órganos de los Sentidos:** Infrecuentes: conjuntivitis, visión anormal, sequedad de ojos, tinnitus, alteración del gusto, blefaritis, dolor ocular. Raros: trastornos de acomodación, sordera, glaucoma.
- **Sistema Musculo Esquelético:** Infrecuentes: fractura patológica, miastenia, artralgia, artritis, calambres, dolor óseo.
- **Sistema Linfático y hemático:** Frecuentes: leucopenia. Infrecuentes: leucocitosis, anemia, equimosis, eosinofilia, anemia hipocromica, linfadenopatía, cianosis. Raros: hemolisis, trombocitopenia.
- **Sistema Endocrino:** Infrecuentes: hipotiroidismo, diabetes mellitus. Raros: hipertiroidismo.

Niños y adolescentes: en general, las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos controlados sobre pacientes pediátricos y adolescentes fueron similares a las observadas en adultos, excepto el incremento de la presión sistólica y diastólica que no se observó en pacientes adultos.

Experiencia post marketing: reacciones adversas informadas a partir de la introducción de la Quetiapina en el mercado:

-leucopenia/neutropenia. Si un paciente presenta un recuento leucocitario bajo se debe considerar la discontinuación del tratamiento.

-agranulocitosis, anafilaxia, hiponatremia, galactorrea, rabdomiolisis, síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética y síndrome de Stevens Johnson, decrecimiento de plaquetas.

ABUSO Y DEPENDENCIA

No ha sido sistemáticamente estudiado el potencial de abuso, tolerancia o dependencia física de la Quetiapina en humanos o animales. Si bien durante los estudios clínicos no se ha observado tendencia de búsqueda de la droga, estas observaciones no han sido sistemáticas y no es posible predecir, en base a esta limitada experiencia, la magnitud en que esta droga activa a nivel del SNC puede ser mal utilizada. Por ello los pacientes deben ser cuidadosamente evaluados a fin de detectar signos de mal uso o abuso de ella, p.ej: desarrollo de tolerancia, aumento de la dosis o comportamiento de búsqueda de la droga.

SOBREDOSIFICACIÓN

Según datos relevados de estudios clínicos los signos y síntomas producto de sobredosis correspondieron a una exageración de los efectos farmacológicos conocidos de la Quetiapina: somnolencia, sedación, taquicardia e hipotensión. No existe un antídoto específico de la Quetiapina.

Manejo de la sobredosis: En caso de sobredosis aguda se deberá establecer y mantener la vía aérea, y asegurar una adecuada oxigenación y ventilación. Se debe considerar el lavado gástrico (luego de la intubación si el paciente esta inconsciente) y la administración de carbón activado junto con un laxante. La posibilidad de embotamiento, convulsiones o reacción distónica de la cabeza y el cuello, puede producir riesgo de aspiración con emesis inducida. La hipotensión y el colapso circulatorio deben ser tratados con medidas adecuadas tales como fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos (no usar epinefrina y dopamina ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el bloqueo alfa inducido por la Quetiapina.

JORGE E. PODOLSKY
FARMACÉUTICO Nº 111.3257
DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS



4930

En caso de síntomas extrapiramidales severos, se debe administrar medicación anticolinérgica. Se debe continuar la supervisión y el monitoreo médico hasta que el paciente se recupere.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

PRESENTACIÓN

QUETIAROS/ Quetiapina 25mg- 100mg - 200mg: Envases conteniendo 10,20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos. Envases hospitalarios: 100, 500 y 1000 comprimidos.

Conservar en lugar seco, a temperatura inferior a 30°C, y en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

Fecha de última revisión:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Director Técnico: Jorge Podolsky -Farmacéutico

LABORATORIO ROSPAW SRL

Santos Dumont 4744 - Buenos Aires

JORGE E. PODOLSKY
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-009474-09-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **4930** y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por ROSPAW S.R.L., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: QUETIAROS

Nombre/s genérico/s: QUETIAPINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Granel y envasado: Frasca SA: Galicia 2652 /66 Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Granel y envasado: Tauro SA: Juan A. García 5420 Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Blisteados: Arcano SA: Coronel Martiniano Chilavert 1124/26 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1).

Nombre Comercial: QUETIAROS.

Clasificación ATC: N05AH04.

Indicación/es autorizada/s: esta indicado para el tratamiento de: Episodios maniacos asociados con el trastorno bipolar I como monoterapia o en combinación con litio o divalproato. Episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar. Esquizofrenia.

Concentración/es: 25 MG de QUETIAPINA (FUMARATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: QUETIAPINA (FUMARATO) 25 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.50 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 15.00 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 15.72 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.03 MG, POVIDONA K 30 4.00 MG, GLICOLATO DE ALMIDON SODICO 5.00 MG, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO DIHIDRATADO 30.00 MG, OPADRY II 85F 3.0 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos siendo los tres últimos de uso hospitalario.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos siendo los tres últimos de uso hospitalario.

Período de vida Útil: 24 meses



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Forma de conservación: Conservar en lugar seco, a temperatura inferior a 30° C, y en su envase original.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: QUETIAROS.

Clasificación ATC: N05AH04.

Indicación/es autorizada/s: esta indicado para el tratamiento de: Episodios maniacos asociados con el trastorno bipolar I como monoterapia o en combinación con litio o divalproato. Episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar. Esquizofrenia.

Concentración/es: 100 MG de QUETIAPINA (FUMARATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: QUETIAPINA (FUMARATO) 100 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.50 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 25 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 24.38 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.08 MG, POVIDONA K 30 10.00 MG, GLICOLATO DE ALMIDON SODICO 12 MG, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO DIHIDRATADO 60 MG, OPADRY II 85F 7.50 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos siendo los tres últimos de



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

uso hospitalario.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos siendo los tres últimos de uso hospitalario.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar en lugar seco, a temperatura inferior a 30° C, y en su envase original.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (3).

Nombre Comercial: QUETIAROS.

Clasificación ATC: N05AH04.

Indicación/es autorizada/s: esta indicado para el tratamiento de: Episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar I como monoterapia o en combinación con litio o divalproato. Episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar. Esquizofrenia.

Concentración/es: 200 MG de QUETIAPINA (FUMARATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: QUETIAPINA (FUMARATO) 200 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 7.00 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 50.00 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 48.76 MG, POVIDONA K 30 20.00 MG, GLICOLATO DE ALMIDON SODICO 24.00 MG, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO DIHIDRATADO 120.00 MG, OPADRY II 85F 15.00 MG.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC ANACTINICO

Presentación: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos siendo los tres últimos de uso hospitalario.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos siendo los tres últimos de uso hospitalario.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar en lugar seco, a temperatura inferior a 30° C, y en su envase original.

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

Se extiende a ROSPAW S.R.L. el Certificado N° 55760, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de 30 AGO 2010 de ____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

4930


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