

QUETIAZIC FARASA

Quetiapina fumarato

Antipsicótico atípico

- 25 mg. comp. rec. caja x 30
- 100 mg. comp. rec. caja x 30
- 200 mg. comp. rec. caja x 30
- 300 mg. comp. rec. caja x 30

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

Cada comprimido contiene: Quetiapina .25; 100; 200 mg. Excipientes.s.p

Farmacocinética/

Farmacodinamia:

La quetiapina presenta una farmacocinética de orden lineal similar en hombres y mujeres, de dosis múltiples, dosis proporcional de acuerdo con los rangos propuestos a dosis clínicas. Se puede predecir acumulación a dosis múltiples. La eliminación se realiza principalmente vía hepática con una vida media terminal de alrededor de 6 horas de acuerdo con el rango clínico terapéutico. Las concentraciones en equilibrio se alcanzan al segundo día de utilizar el producto. Absorción: Presenta alta biodisponibilidad, con rápida absorción, logrando su $C_{máx}$ plasmática alrededor de 1.5 horas. La administración con los alimentos afecta muy poco la biodisponibilidad de la quetiapina.

Distribución. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 83% cuando se utilizan las dosis terapéuticas, se distribuye ampliamente por todo el organismo.

Metabolismo/eliminación: La quetiapina presenta un extenso metabolismo hepático mediante sulfoxidación a un metabolito sulfóxido, principalmente mediada por el citocromo P450 isoenzima CYP3A4 y por oxidación a un metabolito ácido, ambos farmacológicamente inactivos, menos del 1% de la dosis se elimina en forma inalteradas. Se excreta como metabolitos inactivos en orina en un 73% y en las heces en un 20%. La vida media reportada se encuentra alrededor de las 6 a 7 horas. Estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos revelaron que el citocromo P450 CYP3A4, es la principal isoenzima en el metabolismo de la quetiapina y su principal metabolito inactivo, el sulfóxido.

MECANISMO DE ACCIÓN.

La quetiapina y su metabolito la norquetiapina presentan interacciones con una gran variedad de receptores de neurotransmisores, su mecanismo de acción aun no ha sido completamente establecido pero puede involucrar antagonismo a múlti-

ples receptores de neurotransmisores en el cerebro como los de serotonina Tipo 1 (5HT1A) y Tipo 2 (5HT2A y 5HT2C), de dopamina (D1 y D2), Histamina (H1) y adrenérgicos (α_{1a2} siendo menor la afinidad para los α_2 y sin afinidad apreciable a receptores colinérgicos, beta adrenérgicos, gama aminobutíricos, muscarínicos y benzodiazepínicos. La evidencia actual sugiere que la potencia y la eficacia antipsicótica de los antipsicóticos atípicos, se encuentra relacionada con su afinidad para bloquear los receptores centrales de dopamina Tipo 2 (D2) y de serotonina Tipo 2 (5HT2), el antagonismo del receptor D2, no parece llenar completamente el efecto antipsicótico de la quetiapina. Estudios in vivo e in vitro indican que comparativamente la quetiapina es un débil antagonista de los receptores D1 y D2, sin embargo, el rol farmacológico de los agentes antipsicóticos no ha sido completamente dilucidado, igualmente se han identificado otros receptores Dopaminérgicos, denominados D3, D4 y D5, la quetiapina no presenta afinidad por el receptor D4. La actividad de la quetiapina en diferentes receptores de dopamina y Serotonina con afinidades similares parece explicar los otros efectos como la somnolencia posiblemente por antagonismo de los receptores H1, igualmente no ocasiona una elevación sustancial de la prolactina y es poco probable que produzca efectos adversos como amenorrea, galactorrea e impotencia. La actividad sobre los receptores adrenérgicos (α_{1a2} especialmente el α_1 puede explicar la hipotensión ortostática asociada a este principio activo.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Drogas que afectan las enzimas microsomales hepáticas.

Inhibidores del citocromo P 450 CYP 3A4: Incrementan las concentraciones séricas de quetiapina: eritromicina, fluconazol, itraconazol, ketoconazol.

Inductores del citocromo P 450 CYP 3A4: Incrementan el metabolismo y disminuyen las concentraciones séricas de quetiapina: barbitúricos, carbamazepina, glucocorticoides, fenitoína, rifampicina. Se puede requerir ajuste de la dosis si estas drogas son iniciadas o retiradas cuando los pacientes reciben quetiapina. Alcohol: Se pueden presentar efectos aditivos en SNC, deben evitarse las bebidas alcohólicas durante la terapia con quetiapina. Potenció los efectos cognitivos y motores efectos del alcohol.

Valproato: puede incrementar la máxima concentración plasmática de quetiapina sin afectar la absorción o el aclaramiento. Disminuye la concentración plasmática máxima de ácido valproico. Los cambios no fueron significativos.

Fluoxetina, haloperidol, imipramina y risperidona: No afectan la concentración en equilibrio de la quetiapina.

Fármacos hipotensores: Puede potenciarse el efecto hipotensor. Agonista levodopa y dopamina: Puede antagonizar el efecto.

Litio: No afecta el estado de equilibrio del litio. Lorazepam: disminuye el aclaramiento del lorazepam hasta en un 20%.

Fenitoína: Uso concomitante puede incrementar hasta en 5 veces el aclaramiento de la quetiapina, un incremento en la dosis de la quetiapina puede ser requerido, se debe tener extrema precaución si la fenitoína es retirada y reemplazado por un no inductor como el valproato.

Tioridazina: Incrementa el aclaramiento oral de la quetiapina, hasta en un 65%.

Otros agentes del SNC: Se debe tener precaución porque pueden presentar efectos aditivos.

Fármacos que prolongan el QT: la quetiapina debe ser utilizada con precaución.

Toxicología en animales. La quetiapina ocasiona un incremento de los depósitos de pigmentos en las glándulas tiroideas en estudios de 4 semanas de toxicidad en ratas y en estudios a 2 años de toxicidad en ratones. La hiperprolactinemia se presentó con mayor intensidad a las ratas, existe variabilidad entre las especies. Los efectos morfológicos y funcionales en el hígado de las ratas, ratones y monos fueron reversibles y posiblemente se deben a la inducción enzimática en este órgano. En perros que recibieron quetiapina durante 6 o 12 meses, presentaron cataratas triangulares focales posteriores en la corteza exterior del cristalino a dosis 4 veces la máxima dosis recomendada en humanos sobre una base mg/m². Este hallazgo puede deberse a la inhibición de la biosíntesis de colesterol por la quetiapina dosis relacionada encontrada en los estudios de perros y monos. También hubo una reducción del 25% en contenido de colesterol en la corteza exterior del cristalino en perras tratadas con quetiapina. Cataratas relacionadas con drogas no han sido observadas en otras especies, sin embargo, en un estudio de 1 año en monos, se detectó un aspecto estriado en la superficie anterior

or superficie del cristalino en 2/7 hembras a 5,5 veces la máxima dosis recomendada en humanos sobre una base mg/m².

Carcinogénesis. Estudios de carcinogenicidad con quetiapina llevados a cabo en animales evidenciaron: en ratas hembras los adenocarcinomas mamarios e incrementaron en forma estadísticamente significativa en todas las dosis probadas. Los adenomas foliculares de células tiroideas presentaron un incremento en la incidencia, posiblemente como resultado de la estimulación crónica de la glándula tiroidea por la hormona estimulante del tiroides (TSH) como resultado del aumento en el metabolismo y la depuración de tiroxina en el hígado de los roedores. Los aumentos en los tumores mamarios que se han encontrado en roedores después de la administración crónica de otros fármacos antipsicóticos, se consideran mediados por prolactina.

Mutagénesis. La quetiapina no es una molécula ni clastogénica ni mutagénica. Se observó un incremento en mutaciones en un test de cepas de *Salmonella typhimurium* en presencia de activación metabólica.

Fertilidad/teratogenicidad.

Evidencia de toxicidad embrio/fetal como retrasos en la osificación del esqueleto en fetos de rata y conejos. El peso fetal corporal se redujo en los fetos de ambas especies. Hubo un aumento en la incidencia de anomalías de tejidos blandos (carpiano/ flexor tarsal) en fetos de conejos a una 2,4 veces la máxima dosis humana sobre una base mg/m². También se observó un incremento en las muertes de fetos y crías, con una disminución en el peso.

Embarazo/lactancia. La quetiapina esta clasificada Categoría C. La seguridad en este grupo no ha sido comprobada, no se tienen estudios controlados adecuados y no se debe emplear. La quetiapina se excreta en la leche materna de animales tratados como no se tienen estudios controlados en humanos no emplear.

Pediatría. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de la quetiapina en menores de 18 años.

Insuficiencia renal. El aclaramiento puede estar disminuido en pacientes con severa insuficiencia renal pero no es necesario el ajuste de la dosis. Pacientes con insuficiencia renal grave (CLCr = 10-30 mL/min/1.73 m²) presentaron un aclaramiento oral un 25% más bajo que el de sujetos normales (CLCr > 80 mL/min/1.73

m²), pero las concentraciones plasmáticas en los pacientes con insuficiencia renal se encontraban dentro del rango de concentraciones en sujetos normales que reciben la misma dosis.

Insuficiencia hepática. Se espera un incremento en la concentración plasmática de quetiapina en pacientes con esta condición, el ajuste de la dosis puede ser necesario. Estos pacientes presentaron una disminución del aclaramiento oral de quetiapina en un 30% respecto a sujetos normales.

SOBREDOSIFICACIÓN.

Pacientes que han ingerido sobredosis de 3 g de quetiapina han presentado sedación, hipotensión, taquicardia y somnolencia, estos son los síntomas más frecuentemente encontrados y que corresponde a una exageración de los efectos farmacológicos conocidos. La sobredosis de quetiapina se asociaron inicialmente con depresión del SNC/respiratorio y taquicardia sinusal, varios pacientes requirieron ventilación asistida. Se presentó prolongación del intervalo QT y aparecieron convulsiones y delirio. Los reportes de farmacovigilancia reportan muy raros casos de sobredosis que conducen a coma y muerte. En caso de ingesta de una sobredosis de 9.6 g, se asoció con hipototasaemia y bloqueo cardiaco de primer grado. Tratamiento: En caso de sobredosis aguda siempre se debe establecer y mantener una vía aérea, instaurar el monitoreo cardiaco, asegurar una adecuada oxigenación y ventilación; la hipotensión arterial y el colapso circulatorio deben tratarse con medidas apropiadas tales como fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos (la epinefrina y dopamina no deberían ser utilizadas, la estimulación beta podrían empeorar la hipotensión por el bloqueo alfa inducido por la quetiapina). No existe un antídoto específico para la quetiapina. En los casos de graves síntomas extrapiramidales, la medicación anticolinérgica debe ser administrada. El lavado gástrico (después de la intubación, si el paciente está inconsciente) y administración de carbón activado junto con un laxante debe ser considerado.

CONTRAINDICACIONES.

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. Embarazo, lactancia y pacientes menores de 18 años. Se requiere evaluación oftalmológica durante el tratamiento.

INDICACIONES.

Tratamiento de la esquizofrenia. Tratamiento de epiSodios maniacos asociados con el trastorno bipolar.

Esquizofrenia. La eficacia de la quetiapina en la esquizofrenia se estableció en corto plazo (6 semanas) ensayos controlados, el uso a largo plazo, es decir, durante más de 6 semanas, no ha sido sistemáticamente evaluada por lo tanto, el médico que opte por el uso durante periodos prolongados debe realizar evaluaciones periódicas y determinar la utilidad del fármaco en el largo plazo. Trastorno Bipolar. La quetiapina está indicada para el tratamiento de epiSodios maniacos agudos asociados con el trastorno bipolar, ya sea como monoterapia o terapia adyuvante. Se ha indicado en epiSodios depresivos asociados con trastorno bipolar. Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I (epiSodio maniaco, mixto o depresivo) en combinación con un estabilizador del ánimo (litio, o valproato).

POSOLOGÍA.

Esquizofrenia. Dosis habitual de quetiapina: a) Primer día 50 mg; b) Segundo día 100 mg; c) Tercer día 200 mg; d) Cuarto día 300 mg; e) Continuar con ajustes de 25 a 50 mg, con intervalos no menor a 2 días, hasta alcanzar la dosis eficaz normal de 300 a 450 mg/día. La dosis eficaz normalmente se ubica entre 150 y 750 mg/día. La seguridad de dosis superiores a 800 mg/día no ha sido evaluada en ensayos clínicos.

Trastorno Bipolar/Episódios Maniacos: Dosis habitual de quetiapina como monoterapia o terapia adyuvante: a) Primer día 100 mg; b) Continuar con incrementos de 100 mg/día hasta alcanzar en el 4 día los 400 mg/día; c) Ajustes posteriores de 200 mg/día hasta alcanzar los 800 mg/día en el 6 día; d) La dosis puede ajustarse entre 200 mg y 800 mg al día de acuerdo con la respuesta clínica y tolerancia de cada paciente; e) La dosis eficaz normalmente se ubica entre 400 a 800 mg/día. La seguridad de dosis superiores a 800 mg/día no ha sido evaluada en ensayos clínicos.

DOSIFICACIÓN EN POBLACIONES ESPECIALES:

Pacientes ancianos, debilitados o con insuficiencia hepática y renal: Iniciar con 25 mg/día.

Tratamiento de mantenimiento: No existe evidencia disponible para determinar por cuánto tiempo el paciente debe ser tratado con quetiapina, se sugiere la

dosis más baja necesaria para mantener la remisión acompañada de evaluaciones periódicas para determinar la suspensión o continuidad del tratamiento.

Vía de Administración.

Oral.

PRESENTACIONES.

Quetiázic 25 mg: Caja conteniendo 30 Comp.

Quetiázic 100 mg: Caja conteniendo 30 Comp.

Quetiázic 200 mg: Caja conteniendo 30 Comp.

QUETIAZIC XR FAPASA

Quetiapina fumarato

Antipsicótico atípico

- 50 -Caja x 30 comp. rec. de liber. prol.
- 200 -Caja x 30 comp. rec. de liber. prol
- 300 -Caja x 30 comp. rec. de liber. prol

INDICACIONES:

Esquizofrenia:

Quetiázic está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV), incluyendo la prevención de recaídas en pacientes esquizofrénicos estables que han sido tratados con quetiapina.

Trastorno bipolar:

Quetiázic está indicado para el tratamiento agudo de los episodios de manía o mixtos asociados con el Trastorno Bipolar tipo I (DSM IV), tanto como monoterapia así como adjunto al litio o valproato sódico.

Quetiázic está indicado como monoterapia para el tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar (I y II) (DSM IV).

Quetiázic está indicado en la prevención de la recurrencia en el tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar tipo I combinado con litio o valproato.

Tratamiento coadyuvante del trastorno depresivo mayor (TDM):

Quetiázic está indicada como tratamiento coadyuvante de la terapia con antidepresivos para el tratamiento del TDM (DSM IV).

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Los comprimidos de Quetiázic XR deben tragarse enteros y no deben partirse, masticarse o triturarse.

Se recomienda que Quetiázic XR se ingiera sin alimentos o con una comida ligera (aproximadamente 300 calorías).

Trastorno Bipolar:

EpiSodios depresivos:

Dosis habitual para el tratamiento agudo:

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

Manía bipolar:

Dosis habitual para la monoterapia aguda o tratamiento adyuvante con litio o valproato:

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

Tratamiento de mantenimiento para la prevención de recurrencias en el trastorno bipolar tipo I: Si bien no existe una evidencia disponible para especificar cuanto tiempo debe permanecer un paciente tratado con Quetiázic XR, se demostró el mantenimiento de la eficacia en el tratamiento del trastorno bipolar I con Quetiapina (administrada 2 veces al día, con un total de 400 a 800 mg por día) como tratamiento adyuvante a litio o valproato. Por lo general, en la fase de mantenimiento, los pacientes continuaron con la misma dosis a la cual se los estabilizó durante la fase de estabilización, tomada a la hora de acostarse.

Se debe evaluar periódicamente a los pacientes para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento y la dosis adecuada para el tratamiento.

Esquizofrenia:

Dosis habitual para el tratamiento agudo:

Quetiázic XR debe administrarse una vez al día preferentemente por la noche. La dosis inicial recomendada es de 300 mg/día. Las dosis deben ser tituladas dentro de un rango de dosis de 400-800 mg/día dependiendo de la respuesta y la tolerancia de cada paciente.

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:

No se dispone de un conjunto de evidencias para abordar específicamente durante cuanto tiempo debe permanecer un paciente tratado con Quetiapina. Aunque en un estudio de esquizofrenia a largo plazo en pacientes estabilizados tratados con quetiapina de liberación prolongada ha mostrado que este fármaco es efectivo en demorar el tiempo

hasta la recaída en dichos pacientes, con dosis de 400 a 800 mg/día durante 16 semanas. Se debe reevaluar periódicamente a los pacientes para determinar la necesidad del tratamiento de mantenimiento y la dosis adecuada.

Trastorno depresivo mayor, tratamiento coadyuvante con antidepresivos:

Quetiapina demostró ser eficaz como tratamiento coadyuvante a la terapia con antidepresivos en un rango de dosis de 150 hasta 300 mg/día. Con estas dosis hubo aumentos de las reacciones adversas dependientes de las mismas. No se estudiaron dosis mayores a 300 mg/día. La dosis de Quetiázic XR se debe 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.

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 estén debilitados o que tengan predisposición a reacciones hipotensivas.

Uso geriátrico:

Cuando esté indicada la titulación de la dosis debe realizarse con precaución en estos pacientes.

Los pacientes geriátricos deben comenzar el tratamiento con 50 mg al día de Quetiázic XR y la dosis puede aumentarse con incrementos de 50mg/día, dependiendo de la respuesta y de la tolerancia de cada paciente.

Deterioro hepático:

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

Administración concomitante de otras drogas:

La eliminación de quetiapina aumentó en presencia de fenitoina. Pueden requerirse mayores dosis de mantenimiento de quetiapina cuando se coadministra con fenitoina y otros inductores enzimáticos tales como carbamazepina y fenobarbital.

Reinicio del tratamiento en pacientes previamente discontinuados:

Si bien no existen datos para el

reinicio del tratamiento, se recomienda que al reiniciar nuevamente el tratamiento de pacientes que no han tomado Quetiázic XR por más de una semana, se siga el esquema de dosificación inicial. Cuando se reinicia el tratamiento en pacientes que no han tomado Quetiázic 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 comprimidos recubiertos de liberación inmediata a quetiapina de liberación prolongada:

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

Pacientes que pasan de otro antipsicótico a quetiapina de liberación prolongada:

No se han recolectado datos de manera sistemática para especificar la forma de pasar a un paciente de otros antipsicóticos a Quetiázic 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 Quetiázic 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:

Quetiapina está contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad conocida a esta medicación o cualquiera de sus excipientes.

