



VESPARAX®

QUETIAPINA

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 25 mg contiene:

Quetiapina hemifumarato (equivalente a 25 mg de Quetiapina base) 28,78 mg;

Fosfato cálcico dibásico/dihidrato 30,00 mg; Povidona 4,00 mg; Celulosa

microcristalina 15,00 mg; Almidón glicolato de sodio 5,00 mg; Lactosa 15,72 mg;

Estearato de magnesio 1,50 mg; Opadry II (*) 3,00 mg, Óxido de hierro rojo 0,03 mg;

(*) Composición Opadry II: Lactosa monohidrato (obtenida de leche) 29-51% PVP

Hidropropilmetilcelulosa 20-36% PVP, Dióxido de titanio 17-31% PVP; Triacetina

6-10% PVP;

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Quetiapina hemifumarato (equivalente a 100 mg de Quetiapina base) 115,12 mg;

Fosfato cálcico dibásico 80,00 mg; Povidona 10,00 mg; Celulosa microcristalina 25,00

mg; Almidón glicolato de sodio 12,00 mg; Lactosa 24,38 mg; Estearato de magnesio

3,50 mg; Opadry II (*) 7,50 mg; Óxido de hierro amarillo 0,08 mg (*)

(*) Composición Opadry II: Lactosa monohidrato (obtenida de leche) 29 – 51% PVP;

Hidropropilmetilcelulosa 20-36% PVP, Dióxido de titanio 17-31% PVP; Triacetina

6-10% PVP;

Para cada comprimido recubierto de 200 mg:

Quetiapina hemifumarato (equivalente a 200 mg de Quetiapina base) 230,24 mg;

Fosfato cálcico dibásico 120,00 mg; Povidona 20,00 mg; Celulosa microcristalina

50,00 mg; Almidón glicolato de sodio 24,00 mg; Lactosa 48,76 mg; Estearato

de magnesio 7,00 mg; Opadry II (*) 15,00 mg (*) Composición Opadry II: Lactosa

monohidrato (obtenida de leche) 29 – 51% PVP; Hidropropilmetilcelulosa 20-36% PVP;

Dióxido de titanio 17-31% PVP; Triacetina 6-10% PVP.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antipsicótico.

INDICACIONES:

Manía bipolar: La Quetiapina está indicada para el tratamiento a corto plazo de

episodios agudos de manía asociados en el trastorno bipolar I, tanto como

monoterapia o como terapia conjunta con litio o divalproex.

Esquizofrenia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción:

La Quetiapina es un antipsicótico atípico que interactúa con una gran variedad de

receptores de neurotransmisores. La Quetiapina muestra una mayor afinidad con los

receptores cerebrales de serotonina (5HT2) que con los receptores cerebrales de

dopamina D1 y D2. La Quetiapina también muestra una gran afinidad por los

receptores histamínicos y adrenérgicos α_1 , con una menor afinidad por los

receptores adrenérgicos α_2 , y ninguna afinidad apreciable por los receptores

muscarínicos colinérgicos o los receptores de benzodiazepinas. La Quetiapina es activa en las pruebas de actividad antipsicótica, por ejemplo, la

prueba de evitación condicionada. También revierte la acción de los agonistas de la

dopamina, medida por parámetros tanto conductuales como electrofisiológicos, y

eleva las concentraciones de metabolitos de la dopamina, lo cual es un indicador

neurológico de bloqueo a nivel de receptores dopamínicos D2.

En los estudios con animales de experimentación, la Quetiapina no se comporta como

los antipsicóticos estándar y muestra un perfil atípico:

• Luego de la administración prolongada, no produce sensibilización del receptor

dopamínico D2.

• Produce solo una ligera catalepsia cuando se administran dosis eficaces de

dopamina para bloquear los receptores D2.

• Produce reducción selectiva de la activación de las neuronas mesolímbicas

dopamínicas A10 y no de las nigroestriales A9 luego de la administración

prolongada.

Los resultados de estas pruebas permiten predecir que la Quetiapina posee riesgo

mínimo de SEP (síndrome extrapiramidal o halspéridol) o nunca expuestos a

fármacos.

Los resultados de estas pruebas permiten predecir que la Quetiapina posee riesgo

mínimo de SEP (síndrome extrapiramidal o halspéridol) o nunca expuestos a

antipsicóticos con bajo riesgo de SEP pueden asimismo poseer bajo riesgo de

producir discinesia tardía.

Los resultados de tres estudios clínicos controlados de pacientes con placebo,

incluyendo un estudio de pacientes tratados con dosis de Quetiapina entre 75 y 750

mg al día, no identificaron ninguna diferencia entre los pacientes de los dos grupos en

cuanto a la incidencia del síndrome extrapiramidal o al consumo concomitante de

anticolinérgicos.

La Quetiapina no produce aumentos sostenidos de prolactina. Al finalizar un estudio

clínico en el que se administraron dosis fijas múltiples, no hubo diferencias en los

niveles de prolactina entre los pacientes tratados con Quetiapina, dentro de los límites

de dosis recomendados, y los pacientes tratados con placebo.

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

comparativo con clorpromazina y dos estudios comparativos con halspéridol se

demostró que la Quetiapina a corto plazo es tan eficaz como la clorpromazina y el

halspéridol.

Propiedades farmacocinéticas:

La Quetiapina evidencia buena absorción y un amplio metabolismo después de la

administración oral. Los principales metabolitos en el plasma humano no tienen una

actividad farmacológica importante. La administración con alimentos no afecta

considerablemente la biodisponibilidad de la Quetiapina.

La vida media de eliminación de la Quetiapina es de aproximadamente 7 horas. La

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

clínicos han demostrado que la Quetiapina es eficaz cuando se suministra diez veces

al día. Posteriormente esto fue apoyado por datos de una tomografía de emisión de

positrones que identificó que la ocupación de receptores 5HT7 y D2 se mantienen

hasta 12 horas después de administrar Quetiapina.

La farmacocinética de la Quetiapina es lineal y no difiere entre hombres y mujeres. La

depuración media de Quetiapina en personas 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 sujetos

con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/minuto/1,73

m2). Como la Quetiapina es metabolizada ampliamente por el hígado, cabe esperar

niveles plasmáticos más elevados en la población con daño hepático y estos

pacientes pueden requerir ajustes en la dosificación (ver Posología y forma de

administración).

La Quetiapina se metaboliza ampliamente, ya que después de la administración de

Quetiapina marcada radioactivamente, el compuesto original representa menos del

5% de las sustancias relacionadas con el medicamento detectadas en la orina y las

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

heces.

Las investigaciones in vitro establecieron que la CYP3A4 es la principal enzima del

citocromo P450 que interviene en el metabolismo de la Quetiapina. Se determinó que

la Quetiapina y varios de sus metabolitos son inhibidores débiles de las actividades de

las enzimas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 del citocromo P450 humano, pero

únicamente con concentraciones por lo menos de 10 a 50 veces superiores a las

alcanzadas con la dosis eficaz de 300 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 clínica significativa

del metabolismo del otro medicamento por las enzimas del citocromo P450.

Información sobre la seguridad preclínica

Estudios de toxicidad aguda:

La Quetiapina tiene una baja toxicidad aguda. 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 enclanzamiento, presencia de líquido

alrededor de la boca y convulsiones.

Estudios de toxicidad en la 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 o convulsiones y

posturación con dosis altas), inducida por la actividad antagonista de los receptores D2 de

dopamina de la Quetiapina o de sus metabolitos, varió entre especies pero fue más

pronunciada en ratas; se observó una modificación de efectos similares a éste en el

estudio de 12 meses, tales como hipoplasia 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 reducción de enzimas hepáticas.

En ratas y monos se observaron hipertrofia de las células foliculares tiroideas y

cambios simultáneos de 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 cardíaca, 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

ocurrencias 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 el 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 hiperproliferación 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 y propios de los roedores y resultantes de un

aumento de la depuración hepática de tiroxina.

Estudios sobre la reproducción:

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 estró, aumento del intervalo antes del celo 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 ejerce efectos teratogénicos.

Estudios de mutagénesis:

Los estudios sobre toxicidad genética realizados con la Quetiapina demuestran que

no es un medicamento mutagénico ni clastogénico.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

VESPARAX® debe administrarse diez veces por día, con o sin alimentos.

Adultos: la dosis diaria total durante los primeros cuatro días de tratamiento 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 graduada a la dosis eficaz común de 300 mg a 450 mg al día. Sin

embargo, puede ajustarse en función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada

paciente, entre 150 mg y 750 mg al día.

Cambio de otro antipsicótico:

No hay información recolectada en forma sistemática especialmente dirigida al cambio

de pacientes con esquizofrenia de un antipsicótico a Quetiapina. Mientras la inmediata

suspensión del tratamiento con el antipsicótico puede ser aceptable para algunos

pacientes con esquizofrenia una discontinuación gradual puede ser más apropiada en

otros. En todos los casos, el periodo de coincidencia de ambos antipsicóticos debe ser

minimizado. Cuando el cambio es desde antipsicóticos de depósito, el es

medicamento 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.

Pacientes de edad avanzada:

Al igual que otros antipsicóticos, VESPARAX® debe usarse con precaución en las

personas de edad avanzada, en particular al principio del periodo de administración.

Los pacientes de edad avanzada deben iniciar el tratamiento con VESPARAX®

con una dosis de 25 mg al día. Esta dosis debe aumentarse diariamente en incrementos

de 25 mg a 50 mg hasta llegar a una dosis terapéutica eficaz, lo cual es probable que

sea más baja que en pacientes más jóvenes.

Niños y adolescentes:

No se han evaluado la seguridad y la eficacia de VESPARAX® en niños y

adolescentes.

Insuficiencia renal y hepática:

En pacientes con insuficiencia renal no se requiere ajuste de dosis. La Quetiapina se

metaboliza ampliamente en el hígado. Por lo tanto, VESPARAX® debe usarse con

precaución en pacientes con insuficiencia hepática conocida. Los pacientes con

insuficiencia renal o hepática deben iniciar el tratamiento con VESPARAX® con una

dosis de 25 mg al día. Esta dosis debe aumentarse diariamente en incrementos de 25

mg a 50 mg hasta llegar a la dosis terapéutica eficaz.

CONTRADICACIONES:

VESPARAX® está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los

componentes de este producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Enfermedades concomitantes:

VESPARAX® debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades

cardiovasculares o cerebrovasculares conocidas, u otras condiciones que

predisponen a la hipotensión.

Cardiomiopatía y miocarditis:

Se han reportado cardiomiopatía y miocarditis durante los ensayos clínicos y en la

experiencia de comercialización. En pacientes con sospecha de cardiomiopatía y

miocarditis debería considerarse la discontinuación de Quetiapina.

En los estudios clínicos no se encontró diferencia en la incidencia de crisis epilépticas

entre VESPARAX® y el placebo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda

tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes epilépticos.

Discinesia tardía:

Al igual que otros antipsicóticos, VESPARAX® presenta la posibilidad de ocasionar

discinesia tardía después de un tratamiento largo. Si aparecen signos y síntomas de

discinesia tardía, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o de suspender

la administración de VESPARAX®.

Síndrome maligno neuroléptico:

El tratamiento antipsicótico se ha asociado con el síndrome maligno neuroléptico. Sus

manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez

muscular, inestabilidad autonómica y aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK). En tal

caso, debe suspenderse la administración de VESPARAX® y aplicarse el tratamiento

médico adecuado.

Cataratas:

Se observó desarrollo de cataratas, en perros, asociado al tratamiento con Quetiapina

(ver toxicología animal). Se han observado también cambios en el cristalino de

pacientes durante el tratamiento de largo plazo con Quetiapina, sin embargo no se ha

establecido la relación causal. Por lo tanto, no pueden excluirse cambios lenticulares

y debe examinarse al paciente para detectar la formación de cataratas, antes de iniciar

el tratamiento, o poco tiempo después, y luego cada 6 meses durante el tratamiento

crónico.

Hiperproliferación:

Aunque no se observó elevación de los niveles de la prolactina en los estudios

clínicos, sí se observaron en estudios en ratas, y fue asociado con un incremento en

neoplasias de la glándula mamaria (ver Carcinogénesis). Experimentos en cultivos

tisulares indican que aproximadamente un tercio del cáncer de mama en humanos es

prolactina dependiente in vitro, un factor de importancia potencial si la prescripción de

esta droga es contemplada en pacientes con cáncer de mama previamente detectado.

Aunque los distúrbios tales como ginecomastia, amenorrea, ginecomastia e impotencia

han sido informados con compuestos que elevan la prolactina, no se ha establecido la

significancia de clínica de los niveles de prolactina elevados. Ni los estudios clínicos ni

los estudios epidemiológicos han mostrado asociación entre la administración crónica

de esta clase de drogas y la tumorigénesis en humanos; la evidencia disponible es

