

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	FUMARATO DE QUETIAPINA
Forma farmacéutica:	Tableta revestida de liberación prolongada
Fortaleza:	200 mg
Presentación:	Estuche por 3 blisters PVC/PCTFE/AL con 10 tabletas revestidas de liberación prolongada cada una.
Titular del Registro Sanitario, país:	LINDMED TRADE S.L., Madrid, España.
Fabricante, país:	ALKEM LABORATORIES LTD., Daman, India.
Número de Registro Sanitario:	M-19-014-N05
Fecha de Inscripción:	18 de marzo de 2019
Composición:	

Cada tableta revestida de liberación prolongada contiene:

Quetiapina (eq. a 230, 272 mg de fumarato de quetiapina)	200,0 mg
Lactosa monohidratada	38,864 mg

Plazo de validez: 24 meses

Condiciones de almacenamiento: Almacenar por debajo de 30 °C.
Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia.

FUMARATO DE QUETIAPINA está indicado para el tratamiento del trastorno bipolar: para el tratamiento de episodios maníacos moderados a graves en el trastorno bipolar, para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, para la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar, en pacientes cuyo episodio maníaco o depresivo ha respondido al tratamiento con Quetiapina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, como inhibidores de la proteasa del VIH, antifúngicos azólicos, eritromicina, claritromicina y nefazodona.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

FUMARATO DE QUETIAPINA contiene lactosa, que está contraindicada en pacientes con galactosemia, síndrome de mala absorción glucosa-galactosa o deficiencia de lactasa.

Como la Quetiapina de liberación prolongada tiene indicaciones severas, el perfil de seguridad debe considerarse con respecto a la diagnosis individual de los pacientes para administrar la dosis.

La eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes con TDM no se ha evaluado como terapia añadida, sin embargo se ha evaluado su eficacia y seguridad como monoterapia a largo plazo.

Población pediátrica: No se recomienda su uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la carencia de datos que soporten su uso en estas edades.

Suicidios/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico: La depresión se asocia con un riesgo incrementado de pensamientos suicidas, autoagresiones y suicidios (eventos relacionados al suicidio). El riesgo persiste hasta que ocurre la remisión significativa. Como la mejoría no ocurre durante las primeras pocas semanas o más de tratamiento, los pacientes deben estar estrechamente controlados hasta que ocurra tal mejoría. Es una experiencia clínica general que el riesgo de suicidio puede incrementarse en las etapas tempranas de la recuperación. Además, los médicos deben considerar el riesgo potencial de eventos relacionados al suicidio después del cese abrupto del tratamiento, debido a los factores de riesgo conocidos. Otras condiciones médicas para las que se prescribe la quetiapina pueden asociarse también con el aumento del riesgo de eventos relacionados con el suicidio. Además, estas condiciones pueden ser co-mórbidas con episodios depresivos mayores. Deben tenerse las mismas precauciones con los pacientes tratados con episodios depresivos mayores que con otras enfermedades psiquiátricas. Se conoce que los pacientes con historia de eventos relacionados al suicidio o aquellos que muestren un grado significativo de ideas suicidas con anterioridad al tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos o intentos suicidas y deben monitorearse cuidadosamente durante el tratamiento. Un análisis de los estudios clínicos controlados con placebo de antidepresivos en adultos con enfermedades psiquiátricas mostró incremento en el riesgo de conducta suicida con los antidepresivos comparado con el placebo en pacientes menores de 25 años.

La supervisión cerrada de los pacientes y en particular de aquellos con alto riesgo debe acompañarse de tratamiento médico especializado al principio del tratamiento y en los siguientes cambios de dosis.

Los pacientes y sus cuidadores deben alertarse sobre la necesidad de observar cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamientos suicidas y cambios extraños en la conducta y de buscar ayuda médica inmediata si se presentan estos síntomas.

Riesgo metabólico: Los parámetros metabólicos de los pacientes deben evaluarse al inicio del tratamiento debido al riesgo observado de empeoramiento de sus perfiles metabólicos en estudios clínicos, tales como cambio en el peso, hiperglicemia y lípidos y deben controlarse regularmente los cambios de estos parámetros durante el tratamiento. El empeoramiento de estos parámetros debe manejarse según sea apropiado clínicamente.

Síntomas extrapiramidales: En estudios clínicos placebo-controlados de pacientes adultos la quetiapina se asoció con un incremento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (EPS) comparado con el placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en trastorno bipolar o trastorno depresivo mayor.

El uso de quetiapina se asoció con el desarrollo subjetivamente de molestia o inquietud agotadora y necesidad de movimiento acompañado con frecuencia con inestabilidad para estar sentado o permanecer tranquilo. Esto ocurre por lo general en pocas semanas al inicio de tratamiento. El incremento de la dosis puede ser perjudicial en los pacientes que han desarrollado estos síntomas.

Discinesia tardía: Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la reducción o discontinuación de la dosis de quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar e incluso surgir después de discontinuado el tratamiento.

Somnolencia y mareos: El tratamiento de quetiapina se ha asociado a con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación. En estudios clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar y trastornos depresivos mayores aparecieron generalmente dentro de los tres primeros días y fue predominantemente de intensidad media a moderada. Los pacientes que experimentaron somnolencia de intensidad severa pueden requerir más contacto frecuente por un mínimo de 2 semanas de la aparición de la somnolencia o hasta que los síntomas mejoren y puede considerarse la discontinuación del tratamiento.

Hipotensión ortostática: El tratamiento de quetiapina se ha asociado con hipotensión ortostática y mareos relacionados, lo cual es parecido a la somnolencia que tiene lugar en el período inicial de la valoración de la dosis, Esto podría incrementar la ocurrencia de lesión accidental (caída), especialmente en la población geriátrica. Es por ello, que se debe aconsejar a los pacientes y a sus familiares de tener cuidado con los efectos potenciales del medicamento.

Quetiapina debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares u otra condición predisponente a la hipotensión. Debe considerarse la reducción de la dosis o una titulación más gradual si ocurre hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad vascular subyacente.

Apnea del sueño: El síndrome de apnea del sueño se ha reportado usando quetiapina. Este medicamento debe usarse con precaución en aquellos pacientes con antecedentes de apnea del sueño o que reciben concomitantemente antidepresivos del SNC, así como en aquellos con sobrepeso/obesos o que sean varones.

Epilepsia: En estudios clínicos controlados no se encontraron diferencias en la incidencia de ataques en pacientes tratados con quetiapina o con placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de ataques en pacientes con historia de trastornos epilépticos. Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se tratan pacientes con historia de epilepsia.

Síndrome Neuroléptico maligno: El Síndrome Neuroléptico maligno se ha asociado con tratamiento antipsicótico, incluyendo quetiapina. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, alteración mental, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de la fosfoquinasa creatina. Con uno de estos eventos debe discontinuarse el tratamiento y recibir tratamiento médico apropiado.

Agranulocitosis y neutropenia severa: Se ha reportado neutropenia severa (conteo neutrofílico $< 0,5 \times 10^9/l$) en estudios clínicos con quetiapina. La mayoría de los casos de neutropenia severa han ocurrido dentro de un par de meses de iniciado el tratamiento con quetiapina. No hubo relación aparente con la dosis. Durante la experiencia post comercialización algunos casos fueron fatales. Los posibles factores de riesgo para la neutropenia incluyen preexistencia de bajo conteo de leucocitos en sangre e historia de neutropenia inducida por medicamentos. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgos preexistentes. Se debe discontinuar el tratamiento con quetiapina con un conteo neutrofílico $< 1,0 \times 10^9/l$. deben observarse los pacientes por signos y síntomas de infección y tener seguimiento a los conteos neutrofílicos (hasta que ellos excedan $1,5 \times 10^9/l$).

La neutropenia debe considerarse en pacientes que presentan infección o fiebre, particularmente en ausencia de factores predisponentes obvios y debe manejarse como sea apropiado clínicamente.

Los pacientes deben advertirse del reporte inmediato de la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (fiebre, debilidad, letargo o dolor de garganta)

en algún momento durante el tratamiento con Quetiapina. A tales pacientes debe realizarse rápidamente un leucograma y un conteo neutrofílico absoluto, especialmente en ausencia de factores predisponentes.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos): Norquetiapina, un metabolito activo de Quetiapina, tiene una afinidad de moderada a fuerte por sub-tipos de receptores muscarínicos severos. Esto contribuye a reacciones adversas reflejando efectos anticolinérgicos cuando se usa quetiapina en las dosis recomendadas, cuando se usa concomitantemente con otros medicamentos que tienen tales efectos y en el marco de sobredosis. Quetiapina debe usarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos con efectos anticolinérgicos. De usarse con precaución en pacientes con una diagnosis actual o historia previa de retención urinaria, hipertrofia prostática con significado clínico, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, aumento de la presión intraocular o glaucoma de ángulo estrecho.

Efectos indeseables:

La mayoría de las reacciones adversas reportadas generalmente con quetiapina ($\geq 10\%$) son somnolencia, mareos, cefaleas, sequedad bucal, síndrome de abstinencia (descontinuación), elevación de los niveles de triglicéridos séricos, elevación en el colesterol total predominantemente colesterol LDL, disminución del colesterol HDL, ganancia de peso, decrecimiento de hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

Frecuentes: durante el período inicial de ajuste de la dosis se puede presentar astenia leve, boca seca, rinitis, dispepsia, constipación, somnolencia, vértigo, alteraciones de las enzimas hepáticas, aumento de peso durante las primeras semanas de tratamiento e hipotensión ortostática.

Ocasionales: hiperglucemia y diabetes, leucopenia, eosinofilia, convulsiones, incremento de las concentraciones de prolactina, colesterol y triglicéridos (hiperlipidemia), reducción de las concentraciones de hormonas tiroideas (hipotiroidismo). Discinesia tardía u otros trastornos extrapiramidales (si aparece, requieren disminuir la dosis o suspender el tratamiento); alteraciones oculares (cristalino) con tratamientos prolongados.

Raras: síndrome neuroléptico maligno, edema, priapismo, ictericia, hepatitis, angioedema.

Posología y modo de administración:

Existen diferentes posologías para cada indicación. Por lo tanto, es preciso asegurarse de que los pacientes reciban información clara sobre la posología adecuada para su enfermedad. Se debe siempre tomar este medicamento bajo prescripción facultativa. Fumarato de Quetiapina debe administrarse una vez al día, sin alimentos (por lo menos una hora antes de las comidas). Los comprimidos deben ingerirse enteros, sin dividirlos, masticarlos ni triturarlos, dado que este producto es de liberación controlada y debe consumirse cada unidad tal como la expide el fabricante.

Tratamiento de la esquizofrenia

Al principio del tratamiento, la dosis diaria es de 300 mg el Día 1 de 600 mg el Día 2. La dosis diaria recomendada es de 600 mg. No se ha demostrado una mayor eficacia con dosis superiores a 600 mg, aunque dosis hasta 800 mg al día pueden tener efectos benéficos en algunos pacientes individuales. Solo un especialista puede iniciar un tratamiento con dosis superiores a 600 mg. En función de la respuesta clínica del paciente y de la tolerabilidad, la dosis debe ajustarse entre 400 y 800 mg al día, que es el intervalo de dosis eficaces. No es necesario ajustar la dosis para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia.

Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar

Al principio del tratamiento, la dosis diaria es de 300 mg el Día 1 y de 600 mg el Día 2, y puede aumentarse hasta una dosis máxima de 800 mg después del Día 2. La dosis debe

ajustarse entre 400 y 800 mg al día, que es el intervalo de dosis eficaces, en función de la respuesta clínica del paciente y de la tolerabilidad.

Tratamiento de episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar

Fumarato de Quetiapina debe administrarse una vez al día antes de acostarse. En los primeros cuatro días de tratamiento, la dosis diaria total debe ser de 50 mg (Día 1), 100 mg (DÍA 2), 200 MG (Día 3) y 300 mg (Día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg. Aunque los estudios clínicos no se observó ningún beneficio adicional en el grupo tratado con 600 mg frente al grupo que recibió 300 mg, es posible que la dosis de 600 mg sea beneficiosa en algunos pacientes individuales. Los estudios clínicos han indicado que en ciertos pacientes, en los que se temen problemas de tolerancia, puede considerarse una reducción de la dosis diaria hasta un mínimo de 200 mg. El tratamiento de los episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar debe ser instaurado por médicos experimentados en el trastorno bipolar.

Prevención de recidivas en el trastorno bipolar

Para la prevención de recidivas de episodios maníacos, depresivos o mixtos del trastorno bipolar, los pacientes que han respondido al tratamiento agudo del trastorno bipolar con Fumarato de Quetiapina deben continuar con la misma dosis administrada antes de acostarse. La dosis puede ajustarse entre 300 mg y 800 mg al día, en función de la respuesta clínica del paciente y de la tolerabilidad. En el tratamiento de mantenimiento es importante utilizar la mínima dosis eficaz. Para simplificar el régimen de administración, los pacientes que reciben dosis divididas en comprimidos de liberación inmediata pueden cambiar a una dosis diaria total equivalente de Fumarato de Quetiapina administrada una vez al día. Puede ser necesario efectuar ajustes individuales de la dosis para mantener la respuesta clínica.

Pacientes de edad avanzada

Al igual que otros antipsicóticos y antidepresivos, Fumarato de Quetiapina debe usarse con precaución en los pacientes de edad avanzada, especialmente durante la fase inicial del tratamiento. Con respecto a pacientes jóvenes, podría ser necesario aumentar la dosis del medicamento más lentamente y reducir la dosis terapéutica diaria. La depuración plasmática media de la quetiapina disminuyó entre 30% y un 50% en ancianos con respecto a pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada deben empezar el tratamiento con 50 mg al día. La dosis puede aumentarse por incrementos de 50 mg al día hasta alcanzar la dosis eficaz, en función de la respuesta clínica del paciente y de la tolerabilidad. No se han evaluado la eficacia y seguridad de Fumarato de Quetiapina en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos asociados con el trastorno bipolar.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años porque se carece de datos que respalden su uso en este grupo de edad. Los resultados disponibles de los ensayos clínicos controlados con placebo se presentan en las secciones " Advertencias y precauciones especiales de uso", " Reacciones Adversas", " Propiedades farmacodinámicas" y " Propiedades farmacocinéticas".

Disfunción renal

No es necesario ajustar la posología en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

La quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado, por lo que Fumarato de Quetiapina debe usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática confirmada, sobre todo al principio del tratamiento. Los pacientes con disfunción hepática deben empezar el tratamiento con una dosis de 50 mg al día. La dosis puede aumentarse diariamente por

incrementos de 50 mg al día hasta alcanzar la dosis eficaz, en función de la respuesta clínica de cada paciente y la tolerabilidad.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Dado que los efectos principales de quetiapina son en el SNC, debe usarse con precaución en combinación con medicamentos depresores del SNC, así como por el alcohol étílico.

Debe tenerse precaución al tratar a pacientes que reciben otros medicamentos que tienen efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es la principal enzima responsable para el metabolismo mediado por el citocromo P450 de quetiapina. La administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor CYP3A4, causó un incremento de 5 a 8 dobles en el área bajo la curva de quetiapina. Basados en esto, el uso concomitante de quetiapina con inhibidores de CYP3A4 está contraindicado. No se recomienda el consumo de jugo de frutas mientras se consume quetiapina. La coadministración de la carbamazepina incrementó significativamente la eliminación de quetiapina. Como consecuencia de esta interacción, pueden ocurrir concentraciones del plasma más bajas, las cuales pudieran afectar la eficacia del tratamiento con quetiapina.

La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor de la enzima cromosomal) ha causado un incremento grandísimo en la eliminación de quetiapina de aproximadamente el 450 %. En pacientes que reciben inductor de enzima hepática, el inicio del tratamiento con quetiapina debe ocurrir sólo si el médico considera que los beneficios sobrepasan los riesgos de la eliminación del inductor de enzima hepática. Es importante que cualquier cambio en el inductor sea gradual y si se requiere, reemplazar por un no-inductor (ej.: valproato de sodio).

La farmacocinética de la quetiapina no se alteró significativamente con la co-administración de antidepresivos imipramina (un conocido inhibidor CYP2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor CYP3A4 y CYP2D6).

La farmacocinética de la quetiapina no se alteró significativamente con la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina con tioridazina causó un incremento en la eliminación de quetiapina de un 70 %.

La farmacocinética de la quetiapina no se alteró significativamente siguiendo la co-administración de cimetidina.

La farmacocinética del valproato de sodio y quetiapina no se alteró significativamente cuando se co-administraron. Un estudio retrospectivo de niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina o ambas, encontró una incidencia alta de leucopenia y neutropenia en el grupo de la combinación vs. los grupos de monoterapia.

No se han realizado estudios formales de interacción con los productos medicinales cardiovasculares usados comúnmente.

Debe tenerse precaución cuando quetiapina se usa concomitantemente con medicamentos conocidos que causen desbalance electrolítico o incrementen el intervalo QT.

Hay reportes de resultados falsos positivos en enzimas de inmunoensayos para metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de los resultados de inmunoensayos cuestionables examinados por una técnica cromatográfica apropiada.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

Primer trimestre:

La cantidad moderada de datos publicados de embarazadas expuestas (entre 300 y 1000 resultados en embarazadas), incluyendo reportes individuales y algunos estudios de

observación no sugirieron un incremento de riesgo de malformaciones debido al tratamiento. Sin embargo, basados en todos los datos disponibles, no pudo llegarse a ninguna conclusión definitiva. Los estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva. Por consiguiente, quetiapina debe usarse sólo durante el embarazo si el beneficio justifica los riesgos potenciales.

Tercer trimestre:

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo quetiapina) durante el tercer trimestre del embarazo tienen riesgo a reacciones adversas incluyendo extrapiramidales y/o síndrome de abstinencia que pueden variar en severidad y duración seguido al alumbramiento. Hay reportes de agitación, hipertensión, temblor, somnolencia, aflicción respiratoria o desorden en la nutrición. Consecuentemente, los recién nacidos deben monitorearse cuidadosamente.

Lactancia:

Basados en los datos muy limitados de los reportes publicados en la excreción de quetiapina en la leche humana, ésta parece ser inconsistente a dosis terapéuticas de quetiapina. Debido a la carencia de datos robustos, debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia o discontinuar el medicamento, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad:

No se han evaluado los efectos de quetiapina en la fertilidad en humanos. Se observaron efectos relacionados a elevados niveles de prolactina en ratas, aunque no son directamente relevantes en humanos.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Dado que los principales efectos son al sistema nervioso central, quetiapina puede interferir con actividades que requieren alerta mental. Por consiguiente, deben advertirse a los pacientes de no conducir vehículos u operar maquinarias hasta que se conozca la susceptibilidad a ésta.

Sobredosis:

En general, los signos y síntomas reportados fueron efectos farmacológicos conocidos resultantes de una exageración de la sustancia activa, como, adormecimiento y sedación, taquicardia, hipotensión y efectos anticolinérgicos. La sobredosis puede conducir a prolongación de intervalos QT, epilepsia, convulsiones, rabdomiolisis, depresión respiratoria, retención urinaria, confusión, delirio y/o agitación, coma y muerte. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes pueden incrementar el riesgo de los efectos de una sobredosis.

Tratamiento de la sobredosis: No hay antídoto específico para quetiapina. En caso de signos severos, puede considerarse la posibilidad de múltiple medicación y se recomiendan procedimientos de cuidados intensivos, incluyendo el establecimiento y mantenimiento de las vías aéreas, asegurando oxigenación y ventilación adecuadas y el soporte del monitoreo al sistema cardiovascular.

Basados en la literatura pública, los pacientes con delirio y agitación y un síndrome anticolinérgico claro pueden tratarse con fisostigmina, de 1 a 2 mg (bajo monitoreo continuo de ECG), lo cual no se recomienda como tratamiento estándar por el efecto negativo potencial de la fisostigmina en la conductancia cardiaca. Fisostigmina puede usarse si no hay aberraciones en el ECG, no la use en caso de arritmias y algún grado de bloqueo cardiaco o ensanchamiento QRS.

Mientras que la prevención de la absorción en caso de sobredosis no se investiga, el lavado gástrico puede indicarse en envenenamientos severos y realizarse, si es posible, dentro de una hora de la ingestión. Debe considerarse la administración de carbón vegetal.

En los casos de hipotensión refractaria por sobredosis de quetiapina debe tratarse con medidas apropiadas, tales como fluidos intravenosos y/o agentes simpatomiméticos. Deben evitarse la epinefrina y la dopamina, ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el establecimiento de bloqueo alfa inducido por quetiapina.

La supervisión médica abierta y el monitoreo debe continuarse hasta que el paciente se recupere.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos. Código ATC: N05A H04 Mecanismo de acción:

Quetiapina es un agente antipsicótico atípico. Quetiapina y el metabolito plasmático humano activo, norquetiapina interactúan con un amplio rango de receptores de neurotransmisión. Quetiapina y norquetiapina muestran afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5HT₂) y los receptores D₁ y D₂ de la dopamina. Es esta combinación del antagonismo del receptor con una mayor selectividad para 5HT₂ relativa a los receptores de la dopamina D₂ contribuye a las propiedades antipsicóticas clínicas y a la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales (SEP) de quetiapina en comparación con los antipsicóticos típicos. Además, norquetiapina presenta una alta afinidad por el transportador de norepinefrina (TNE). Quetiapina y norquetiapina también muestran una elevada afinidad por los receptores α -1 adrenérgicos e histaminérgicos y una baja afinidad por los α -2 adrenérgicos y 5HT_{1A} de la serotonina. Quetiapina no posee una afinidad apreciable por los receptores muscarin-colinérgicos o benzodiazepínicos. Efectos farmacodinámicos: Quetiapina es activa en los tests de actividad antipsicótica, tales como evitación condicionada. También bloquea la acción de los agonistas de dopamina, determinada bien por el comportamiento o electrofisiológicamente, y eleva las concentraciones del metabolito de dopamina, un índice neuroquímico de bloqueo del receptor D₂. En los tests pre-clínicos predictivos de SEP, quetiapina no es similar a los antipsicóticos típicos y posee un perfil atípico. Quetiapina no produce supersensibilidad al receptor D₂ de dopamina tras la administración crónica. Quetiapina solamente origina una catalepsia ligera a dosis efectivas de bloqueo del receptor D₂ de dopamina e, igualmente, después de la administración crónica, demuestra selectividad por el sistema límbico produciendo un bloqueo de despolarización de las neuronas mesolímbicas, pero no de las nigrostriatales que contienen dopamina. Quetiapina muestra una carga distónica mínima en los monos Cebus sensibilizados a haloperidol o no tratados con el fármaco tras la administración aguda y crónica.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción: Es bien absorbida luego de la administración oral. Quetiapina de liberación prolongada alcanza el pico de concentraciones en el plasma de quetiapina y norquetiapina a las 6 horas después de su administración (T_{máx.}). Las concentraciones molares máximas en estado de equilibrio del metabolito activo norquetiapina, son 35% de las observadas para quetiapina.

Las farmacocinéticas de quetiapina y norquetiapina son lineales y proporcionales a las dosis diarias de hasta 800 mg, administrada una vez al día. Cuando se administra quetiapina de liberación prolongada una vez al día se compara con la misma dosis diaria de Quetiapina de liberación inmediata administrada dos veces al día, el área bajo la curva (AUC), pero la concentración máxima en el plasma (C_{máx.}) es 13 % más baja en estado de equilibrio concentración-tiempo es equivalente. Cuando se compara Quetiapina de liberación prolongada con Quetiapina de liberación inmediata, el área bajo la curva (AUC) de norquetiapina es 18 % más baja. En un estudio realizado para examinar los efectos de la comida en la biodisponibilidad de Quetiapina se encontró comida alta en grasa para producir incrementos en la C_{máx.} de Quetiapina de liberación prolongada y el AUC de aproximadamente 50 y 20 %, respectivamente. No se excluye que el efecto de la comida

alta en grasa sea mayor. En comparación, el efecto de la comida baja en grasa no tiene efecto significativo en la $C_{m\acute{a}x}$ o el AUC de quetiapina. Se recomienda que la Quetiapina de liberación prolongada se administre fuera de las comidas. Distribución: Se encuentra en 83 % en las proteínas plasmáticas. Biotransformación: Es extensamente metabolizada a nivel hepático. La fracción promedio de la dosis molar de quetiapina libre y del metabolito plasmático activo en humanos, norquetiapina, se elimina < 5% a través de la orina o heces. Eliminación: La semivida de eliminación de quetiapina y de norquetiapina es de aproximadamente 7 horas y 12 horas, respectivamente. Aproximadamente el 73 % del medicamento radioetiquetado se excreta en la orina y el 21 % en las heces con menos del 5 % de la radioactividad total en representación del material relacionado al medicamento intacto. La fracción promedio de la dosis molar de quetiapina libre y del metabolito plasmático activo en humanos, norquetiapina, se excreta < 5% a través de la orina.

Ancianos:

El aclaramiento promedio de quetiapina en los ancianos es aproximadamente de 30 a 50 % más baja que el de los adultos entre 18 y 65 años.

Insuficiencia renal:

El aclaramiento promedio de quetiapina se reduce en aproximadamente de 25 % en sujetos con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina menos de 30 ml/min/1,73 m²), pero los valores de aclaramiento individual están en el rango de los sujetos normales.

Insuficiencia hepática:

El aclaramiento plasmático promedio de quetiapina disminuye en aproximadamente el 25 % en sujetos con insuficiencia hepática conocida (cirrosis alcohólica estable). Como la Quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado, se esperan niveles en plasma elevados en esta población. Puede necesitarse ajuste de la dosis en estos pacientes.

Población pediátrica: No se dispone de información para Quetiapina de liberación prolongada en niños y adolescentes.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 18 de marzo de 2019.