CAUTIVAL®

QUETIAPINA

Venta Bajo Receta Comprimidos Recubiertos

Industria Paraguaya V.A.: Oral

CAUTIVAL ® 25

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Quetiapina (Equiv. a 29 mg de Quetiapina Fumarato)......................................25 mg.

Excipientes ….......................................................................................................c.s.p.

CAUTIVAL ® 50

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Quetiapina (Equiv. a 58 mg de Quetiapina Fumarato)......................................50 mg.

Excipientes ….......................................................................................................c.s.p.

CAUTIVAL ® 100

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Quetiapina (Equiv. 115,2 mg de Quetiapina Fumarato) .................................100 mg.

Excipientes ….......................................................................................................c.s.p.

ACCION TERAPEUTICA:

Antipsicótico.

MECANISMO DE ACCION Y DATOS FARMACOCINETICOS:

Quetiapina es un antipsicótico atípico con una estructura química dibenzotiazepina, que interactúa con una gran variedad de receptores de neurotransmisores, Quetiapina muestra una mayor afinidad por los receptores cerebrales de serotonina (5-HT2) que por los de dopamina (receptores D1 y D2). Quetiapina también muestra una gran afinidad por los receptores histaminérgicos y adrenérgicos a-1, con una menor afinidad por los receptores adrenérgicos a-2, y ninguna afinidad apreciable por los receptores muscarínicos colinérgicos o los receptores de benzodiazepinas. Quetiapina se absorbe bien y tiene un amplio metabolismo después de la administración oral.

La administración con alimentos no afecta considerablemente la biodisponibilidad de Quetiapina. La concentración plasmática máxima se alcanza en aproximadamente 1,5 horas. Quetiapina se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 83%.

Los ensayos clínicos demostraron que Quetiapina es eficaz cuando se administra dos veces al día. Esto fue confirmado por los resultados en un estudio basado en la tomografía con emisión de positrones (PET), en el cual se determino que con Quetiapina, la ocupación de los receptores 5-HT2 y D2 se mantienen durante un periodo de hasta 12 horas. Quetiapina se metaboliza extensamente en el hígado por sulfoxidación mediada principalmente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y por oxidación. La vida media de eliminación de Quetiapina es aproximadamente 7 horas.

Se excreta principalmente en forma de metabolitos inactivos, alrededor del 73% de la dosis se excreta por la orina y alrededor del 20% por las heces.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Esta indicado para el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar asociados con episodios depresivos y episodios maníacos.

POSOLOGIA Y MODO DE USO:

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

Manía bipolar:

La dosis usual cuando se utiliza como monoterapia o terapia combinada (con litio o divalproato) de Cautival, debe ser iniciada con dosis de 100 mg/día en dos tomas diarias el día 1, aumentando a 400 mg/día el día 4, con incrementos de hasta 100 mg/día dividido en 2 dosis.

Es decir, día 1: 100 mg, día 2: 200 mg, día 3: 300 mg 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. Puede ajustarse la dosis de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente en particular, en el rango de 200 a 800 mg/día. La dosis efectiva usual está en el rango de 400 a 800 mg/día.

La seguridad de las dosis superiores a 800 mg no ha sido evaluada.

Esquizofrenia

La dosis diaria total durante los primeros cuatro días de tratamiento es de 50 mg, con incrementos de 25-50 mg, dos o tres veces al día en el segundo y tercer día según tolerancia, a un rango de dosis de 300-400 mg /día el cuarto día administrada en 2 o 3 tomas.

(Día 1), 100 mg (Día 2), 200 mg (Día 3) y 300 mg (Día 4).

A partir del cuarto día, los ajustes de dosis de 25-50 mg/dos veces al día, si están indicados, deben realizarse a intervalos no menores de 2 días, para lograr niveles adecuados, que se alcanzan aproximadamente en 1-2 días en el paciente típico.

La eficacia en esquizofrenia fue demostrada en un rango de dosis de 150-750 mg/día.

La seguridad de dosis superiores a 800 mg/día no ha sido evaluada.

Pacientes de edad avanzada:

Al igual que otros antipsicóticos, Cautival debe usarse con precaución en las personas de edad avanzada, en particular al principio del período de administración. Los pacientes de edad avanzada deben comenzar el tratamiento con Cautival 25 mg/día.

La dosis se debe aumentar diariamente, en incrementos de 25 a 50 mg, hasta alcanzar la dosis efectiva, la cual probablemente será menor que la empleada en pacientes más jóvenes.

Niños y adolescentes:

No se han evaluado la seguridad y la eficacia de Cautival en niños y adolescentes.

Compromiso renal y hepático:

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

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

CONTRAINDICACIONES:

Esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la Quetiapina, en niños y adolescentes.

Embarazo Categoría C: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, utilizarse durante el embarazo solo si el beneficio justifica el riesgo para el feto.

Periodo de lactancia: La Quetiapina se excretó en la leche de los animales tratados durante la lactancia. Se desconoce si la misma se excreta en la leche humana. No se recomienda la lactancia para mujeres que están recibiendo Quetiapina.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada a demencia: Los pacientes añosos con psicosis relacionada a demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos tienen un aumento en el riesgo de muerte comparado con placebo.

El análisis de esos pacientes en 17 estudios controlados con placebo (modo de duración : 10 semanas) reveló un riesgo de muerte en los pacientes tratados con droga de 1,6 a 1,7 veces que lo observado en pacientes tratados con placebo. En el curso de un estudio controlado de 10 semanas, la frecuencia de muerte en pacientes tratados con droga estuvo alrededor de 4,5%, en comparación con una frecuencia de alrededor de 2,6% en pacientes tratados con placebo.

Si bien las causas de muerte variaron, la mayoría fueron de origen cardiovascular (por ej. insuficiencia cardíaca), muerte súbita o infecciosas (por ej. neunomía). Quetiapina no está indicado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Hiperprolactemia: Si bien en los estudios clínicos no se ha demostrado elevación de la prolactina con Quetiapina, se observó aumento en los niveles de prolactina en estudio con ratas y se asociaron con un aumento en las neoplasias de la glándulas mamarias en ratas.

Estudios experimentales indican que, aproximadamente un tercio de las neoplasias mamarias en humanos son prolactina dependiente in vitro, un factor de potencial importancia en el caso de prescripción de estos fármacos en un paciente con cáncer de mama detectado previamente

Hasta la fecha no se ha detectado ni en los estudios clínicos, ni en los epidemiológicos una asociación entre la administración crónica de este tipo de fármacos y la tumorogénesis en humanos. La evidencia disponible de considera muy limitada para ser conclusiva en este momento.

Enfermedades cardiovasculares: Quetiapina debe ser administrada con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares conocidas, u otras condiciones que predisponen a la hipotensión. La Quetiapina 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 Quetiapina no se asoció con prolongación persistente del intervalo Qtc. No obstante, al igual que con otros antipsicóticos, se deberá tener precaución al prescribir Quetiapina con fármacos de los cuales se sabe que puede prolongar el intervalo Qtc, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Crisis convulsiva: En los estudios clínicos controlados, no se encontró una diferencia en la incidencia de crisis convulsiva entre Quetiapina y el placebo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes de crisis convulsiva.

Discinesia tardía: Como con otros antipsicóticos, es posible que Quetiapina cause discinesia tardía luego de tratamientos prolongados. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o de suspender la administración de Quetiapina.

Síndrome neuroléptico maligno: El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado con el tratamiento antipsicótico, incluido Quetiapina. Sus manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de la creatinfosfoquinasa. En tal caso, debe suspenderse la administración de Quetiapina y aplicarse un tratamiento médico apropiado.

Reacciones agudas de abstinencia: Los síntomas agudos de abstinencia, tales como náuseas vómitos e insomnio se han descripto en raras ocasiones luego de la suspensión abrupta de dosis elevadas de antipsicóticos. También se puede presentar concurrencia síntomas psicóticos y se ha reportado la aparición de trastornos de la motilidad involuntaria (tales como acatisia, distonía y discinesia), Por lo tanto, se aconseja una suspensión gradual.

Suicidio: La posibilidad de un intento de suicidio es inherente al trastorno bipolar. Una estrecha supervisión de los pacientes de alto riesgo debe acompañar al tratamiento farmacológico.

Hipotiroidismo: Los estudios clínicos con Quetiapina demostraron una disminución relacionada con la dosis en los niveles de Tiroxina (T4) total y libre de aproximadamente 20% en el extremo más elevado del rango de dosificación terapéutica.

Elevación de colesterol y triglicéridos: En los estudios de esquizofrenia, la proporción de pacientes con elevaciones a niveles de colesterol 240 mg/día y de triglicéridos 200 mg/día fueron 16% y 23% respectivamente para los pacientes tratados con Quetiapina, en comparación con 7% y 16% respectivamente para los que recibieron placebo. En los estudios de depresión bipolar, la proporción de pacientes con elevaciones de colesterol y triglicéridos a tales niveles fueron 9% y 14% respectivamente para los pacientes tratados con Quetiapina, en comparación con 6% y 9% respectivamente para los que recibieron placebo.

Elevación de transaminasas: Se han reportado elevaciones transitorias y reversibles de transaminasas séricas (principalmente transaminasa glutámico-pirúvica). En los estudios de esquizofrenia, la proporción de pacientes con elevación de transaminasas es 3 veces el límite superior del rango normal de referencia, en un conjunto de estudios controlados contra placebo de 3 a 6 semanas, fue aproximadamente 6% para Quetiapina, en comparación con 1% para el placebo.

En los estudios de manía bipolar aguda, la proporción de pacientes con elevaciones de transaminasas es 3 veces el límite superior del rango normal de referencia, en un conjunto de estudios controlados contra placebo de 3 a 12 semanas, fue aproximadamente 1% tanto para Quetiapina como para el placebo. Estas elevaciones de transaminasas tuvieron lugar usualmente dentro de las 3 primeras semanas de tratamiento con el fármaco, y rápidamente retornaron a los niveles previos al estudio sin que se discontinuara el tratamiento con Quetiapina.

En los estudios de depresión bipolar, la proporción de pacientes con elevaciones de transaminasas 3 veces el límite superior del rango normal de referencia, en dos estudios controlados contra placebo de 8 semanas, fue 1% para Quetiapina y 2% para el placebo.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Las reacciones adversas más frecuentes con Quetiapina son: Somnolencia, mareos, sequedad bucal, astenia leve , constipación, taquicardia, hipotensión ortostática y dispepsia.

Al igual que con otros antipsicóticos se han asociado con Quetiapina síncope, síndrome neuroléptico maligno, leucopenia, neutropenia, edema periférico, hipotensión, temblor, acatisia, aumento del apetito, visión borrosa, mareo postural, pirexia, disartria, sialorrea, discinesia tardía, disfagia, leucopenia, y rash.

También se han informado con el uso de Quetiapina edema periférico, reacción anafiláctica, rinitis, eosinofilia, hipersensibilidad, aumento de los niveles de gamma-glutamil transferasa y síndrome de piernas inquietas.

El tratamiento con Quetiapina fue asociado con ligeras disminuciones relacionadas con la dosis de los niveles de hormona tiroidea , en particular T4 total y T4 libre. Las reducciones en T4 total y libre tuvieron su máximo dentro de las dos primeras dos a cuatro semanas de tratamiento con Quetiapina se asoció con una revisión de los efectos sobre T4 total y libre, independientemente de la duración del tratamiento .

Se observaron reducciones de igual magnitud en T3 total y T3 inversa solamente con las dosis más altas .Los niveles de tiroglobulina se mantuvieron sin cambios y, en general, no se observaron incrementos recíprocos en TSH. No hubo ningún indicio de que Quetiapina cause hipotiroidismo de importancia clínica.

Se han reportado casos muy raros de hiperglucemia o exacerbación de diabetes preexistente durante el tratamiento con Quetiapina.

Al igual que otros antipsicóticos la Quetiapina puede asociarse con aumento de peso, sobre todo en las primeras semanas de tratamiento.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

En vista de que los efectos fundamentales de Quetiapina se ejercen sobre el SNC, debe tenerse precaución al combinarlo con medicamentos de acción central y alcohol.

Debido a su capacidad potencial de inducir hipotensión, la Quetiapina puede aumentar los efectos de ciertos fármacos antihipertensivos. Puede antagonizar los efectos de Levodopa y agonistas dopaminérgicos. Cuando se administró en forma concomitante con litio, no se modificó la farmacocinética de este último.

Los parámetros farmacocinéticos del Acido Valproico y de la Quetiapina no se alteraron en grado clínicamente relevante cuando se la coadministró con Valproato Semisódico. El Valproato Semisódico es un compuesto de coordinación estable compuesto por Valproato Sódico y Acido Valproico en una relación molar 1:1.

La farmacocinética de Quetiapina no fue alterada en forma significativa al ser administrada con los antipsicóticos Risperidona o Haloperidol. Sin embargo, administrar con Tioridazina causó aumento en la depuración de Quetiapina.

Quetiapina no dio lugar a una inducción de los sistemas de enzimas hepáticas que intervienen en el metabolismo de la antipirina.

No obstante, en un estudio con pacientes que recibieron dosis múltiples a fin de evaluar la farmacocinética de Quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con Carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la coadministración de Carbamazepina aumentó significativamente la depuración de Quetiapina. Este aumento en la depuración redujo la exposición sistémica a Quetiapina (medida por el ABC) a un promedio del 13% de la exposición observada durante la administración de Quetiapina sola; si bien pudo observarse un efecto mayor en algunos pacientes. Como consecuencia de esta interacción puede obtenerse concentraciones plasmáticas inferiores, por lo cual deberá considerarse, en cada paciente, la posibilidad de emplear una mayor dosis de Quetiapina según la respuesta clínica. Se deberá tener en cuenta de que la dosis diaria máxima recomendada es Quetiapina 750 mg/día para el tratamiento de la esquizofrenia y 800 mg/día para el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. El tratamiento continuado con dosis altas deberá considerarse solo como resultado de una cuidadosa evaluación individual de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

La administración concomitante de Quetiapina y otro inductor de las enzimas microsomales, Fenitoína, también provocó aumento de la depuración de Quetiapina. En pacientes que reciben en forma concomitantes Quetiapina y Fenitoína u otros inductores de las enzimas hepáticas (por ej. Barbitúricos, Rifampicina) puede ser necesario aumentar la dosis de Quetiapina para mantener el control de los síntomas psicóticos. Al contrario, puede ser necesario disminuir la dosis de Quetiapina si se suspende la administración de estos fármacos y se los reemplaza por un medicamento no inductor (por ejemplo valproato sódico).

La CYP3A4 es la principal enzima del citocromo P450 que interviene en el metabolismo del Quetiapina. La farmacocinética no se modificó después de la administración concomitante con Cimetidina, conocido inductor de las enzimas del P450.

La farmacocinética de Quetiapina no fue significativamente modificada al ser administrada simultáneamente con los antidepresivos Imipramina (conocido inhibidor de la enzima CYPCD6) o Fluoxetina (conocido inhibidor de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6).

No obstante, se recomienda precaución al administrar concomitantemente con inhibidores potentes de CYP3A4 (tales como los antimicóticos azólicos y los antibióticos macrólidos). El clearance oral promedio de Lorazepam (2 mg, dosis única) se redujo un 20% en presencia de Quetiapina, administrada en dosis de 250 mg tres veces por día.

Embarazo y Lactancia

No se han establecido la seguridad y la eficacia durante el embarazo. Por lo tanto solo debe usarse durante el embarazo si los beneficios esperados justifican los riesgos potenciales. Se desconoce el grado de excreción de Quetiapina en la leche humana. En consecuencia, debe recomendarse a las mujeres que eviten la lactancia durante el tratamiento.

Efecto sobre la capacidad para conducir un vehículo y operar maquinaria.

Dado que la Quetiapina puede ocasionar somnolencia, se deberá aconsejar precaución a los pacientes que operen maquinaria peligrosa, incluidos los automotores.

SOBREDOSIFICACIÓN:

En los estudios clínicos la experiencia disponible acerca de sobredosis con Quetiapina es escasa. Se han ingerido dosis estimadas de hasta 20 g; no se registraron decesos y los pacientes se recuperaron sin secuelas.

En general, los signos y síntomas comunicados correspondieron a una exageración de los efectos farmacológicos conocidos del medicamento, es decir, somnolencia, sedación, taquicardia e hipotensión.

No existe un antídoto especifico de Quetiapina en caso de intoxicación severa deben considerarse la posibilidad de que otros medicamentos estén implicados, por lo que se recomienda la aplicación de procedimientos médicos intensivos, tales como establecer y mantener vías respiratorias permeables, garantizar una ventilación y oxigenación adecuada y supervisar y apoyar el aparato cardiovascular.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIÓN DE USO:

Uso profesional

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura entre 15° y 30°C.

PRESENTACIONES:

CAUTIVAL 25: Caja conteniendo 10/20/30 comprimidos recubiertos.

CAUTIVAL 50: Caja conteniendo 10/20/30 comprimidos recubiertos.

CAUTIVAL 100: Caja conteniendo 10/30 comprimidos recubiertos.

Estos medicamentos deben ser utilizados únicamente por prescripción médica y no podrá repetirse sin nueva indicación del facultativo. En caso de uso de este medicamento sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quién lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma este producto sin consultar a su médico.

Director Técnico: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Prof. Nº 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS