

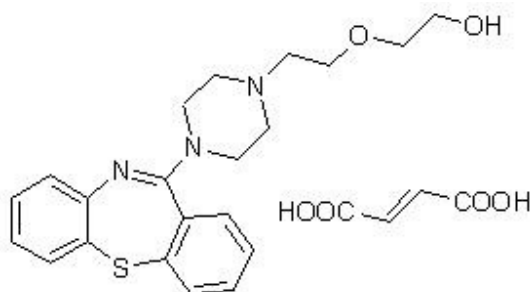


GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO

FUMARATO DE QUETIAPINA (Portaria 344-C1)

Redução dos sintomas de esquizofrenia.

Fórmula Estrutural:



Fórmula Molecular: $(C_{21}H_{25}N_3O_2S)_2 \cdot C_4H_4O_4$

Peso Molecular: 833,09 g/mol

DCB: 07539

CAS: 111974-72-2

Sinônimos: Quetiapine fumarate, hemifumarate

Classe: antipsicóticos

Finalidade terapêutica:

Esquizofrenia é um transtorno psíquico severo que se caracteriza classicamente por uma coleção de sintomas que podem ocorrer, como: **alterações do pensamento, alucinações (sobretudo auditivas), delírios e perda de contato com a realidade.** Junto da paranoia (transtorno delirante persistente) e dos transtornos graves do humor (episódio maníaco, episódio depressivo grave e transtorno bipolar), as esquizofrenias compõem o grupo das psicoses.

É hoje encarada não como doença, no sentido clássico do termo, mas sim como um grupo de sintomas, atingindo todas as classes sociais e grupos humanos. Manifesta-se habitualmente

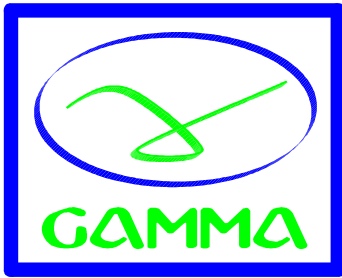
Estas informações, dosagens e posologias foram cedidas por nossos fornecedores e / ou pesquisadas em literaturas técnicas específicas, devendo ser analisadas pelo médico antes de adotadas na Clínica.

GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA.

Avenida Santa Catarina, 66 - Aeroporto- 04635-000 - São Paulo - SP - Brasil



11 5031-6060/FAX 11 5031-4000 www.gamma.com.br



GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO

entre os 15 e os 25 anos, nos homens e nas mulheres, podendo igualmente ocorrer na infância ou na meia-idade.

Mecanismo de ação:

A quetiapina é um agente antipsicótico atípico que interage com ampla gama de receptores de neurotransmissores, exibindo maior afinidade por receptores de serotonina (5HT₂) do que para receptores de dopaminérgicos D1 e D2 no cérebro. A quetiapina tem também alta afinidade nos receptores histaminérgicos e α_1 -adrenérgicos, afinidade mais baixa nos receptores α_2 -adrenérgicos, mas não possui afinidade apreciável nos receptores muscarínicos colinérgicos ou benzodiazepínicos. A quetiapina é ativa em testes de atividade antipsicótica como, de esQUIVA condicionada.

Os resultados de estudos em animais que prevêem o risco de causar sintomas extrapiramidais revelaram que a quetiapina causa apenas catalepsia fraca em doses eficazes de bloqueio do receptor dopaminérgico D2. Os resultados também revelaram uma redução seletiva na descarga dos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos A10 versus neurônios nigroestriatais A9 envolvidos na função motora e mostraram que a quetiapina exibe uma tendência mínima de causar distonia em macacos sensibilizados com neurolépticos. Os resultados de 3 estudos clínicos controlados com placebo, incluindo um que usou uma faixa de dose de 75 a 750 mg/dia de fumarato de quetiapina, não identificaram nenhuma diferença entre fumarato de quetiapina e placebo quanto à incidência de sintomas extrapiramidais ou uso concomitante de anticolinérgicos.

O Fumarato de quetiapina não produz elevações prolongadas da prolactina. Ao final de um estudo clínico de dose fixa múltipla, não houve diferença nos níveis de prolactina entre fumarato de quetiapina, na faixa de dose recomendada, e placebo.

Em estudos clínicos, fumarato de quetiapina mostrou-se eficaz no tratamento dos sintomas positivos e negativos da esQUIZOFRENIA. Em um estudo comparativo com clorpromazina e dois comparativos com haloperidol, fumarato de quetiapina mostrou eficácia similar a curto prazo.

Propriedades farmacocinéticas

A quetiapina é bem absorvida e extensivamente metabolizada após administração oral. Os principais metabólitos no plasma humano não têm atividade farmacológica significativa.

Estas informações, dosagens e posologias foram cedidas por nossos fornecedores e / ou pesquisadas em literaturas técnicas específicas, devendo ser analisadas pelo médico antes de adotadas na Clínica.

GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA.

Avenida Santa Catarina, 66 - Aeroporto- 04635-000 - São Paulo - SP - Brasil



11 5031-6060/FAX 11 5031-4000 www.gamma.com.br



GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO

A biodisponibilidade da quetiapina não é afetada de forma significativa pela administração com alimentos. A meia-vida de eliminação da quetiapina é de aproximadamente 7 horas. A quetiapina liga-se em aproximadamente 83% das proteínas do plasma.

Estudos clínicos demonstraram que fumarato de quetiapina é eficaz quando administrado duas vezes ao dia. Isto foi confirmado por dados obtidos a partir de estudo de tomografia com emissão de pósitrons (PET), o qual mostrou que as ocupações dos receptores 5HT₂ e D₂ são mantidas por até 12 horas após a administração da quetiapina.

A farmacocinética da quetiapina é linear e não difere entre homens e mulheres.

A depuração média da quetiapina no idoso é aproximadamente 30% a 50% menor do que a observada em adultos com idade entre 18 e 65 anos.

A depuração plasmática média da quetiapina foi reduzida em aproximadamente 25% em pacientes com insuficiência renal severa (depuração da creatinina menor que 30 ml/min/1,73 m²) e em pacientes com insuficiência hepática (cirrose alcoólica estável), mas os valores individuais de depuração estão dentro da faixa para indivíduos normais.

A quetiapina é extensivamente metabolizada, com a droga-mãe representando menos de 5% do material inalterado relacionado ao fármaco na urina ou fezes, após administração de quetiapina marcada radioativamente. Aproximadamente 73% da radioatividade é excretada na urina e 21% nas fezes.

Investigações in vitro estabeleceram que CYP3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo da quetiapina mediado pelo citocromo P450.

A quetiapina e diversos de seus metabólitos foram considerados inibidores fracos das atividades do citocromo P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4, mas apenas em concentrações pelo menos de 10 a 15 vezes mais altas que aquelas observadas na faixa de dose eficaz usual de 300 a 450 mg/dia em seres humanos. Com base nestes resultados in vitro, é improvável que a administração concomitante de quetiapina e outros fármacos resulte em inibição clinicamente significativa do metabolismo de outros fármacos mediado pelo citocromo P450.

Estudos de toxicidade aguda: A quetiapina tem baixa toxicidade. Os resultados encontrados em camundongos e ratos após dose oral (500 mg/kg) ou intraperitoneal (100 mg/kg) foram

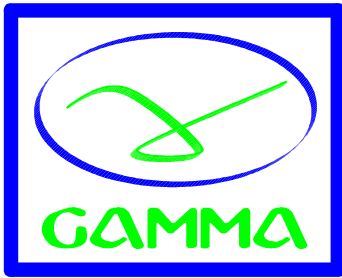
Estas informações, dosagens e posologias foram cedidas por nossos fornecedores e / ou pesquisadas em literaturas técnicas específicas, devendo ser analisadas pelo médico antes de adotadas na Clínica.

GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA.

Avenida Santa Catarina, 66 - Aeroporto- 04635-000 - São Paulo - SP - Brasil



11 5031-6060/FAX 11 5031-4000 www.gamma.com.br



GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO

típicos de um agente neuroléptico efetivo e inclui decréscimo da atividade motora, ptose, perda dos reflexos diretos, fluido ao redor da boca e convulsões.

Estudos de toxicidade com doses repetidas: Em estudos de doses múltiplas em ratos, cachorros e macacos, foram observados efeitos previstos de antipsicóticos no SNC para a quetiapina (por exemplo, sedação em doses baixas e tremor, convulsões ou prostração em altas doses).

A hiperprolactinemia, induzida pela atividade antagonista da quetiapina ou de seus metabólitos no receptor D2 da dopamina, variou entre as espécies, mas foi mais acentuada no rato, e uma faixa de efeitos conseqüentes a isso foram observados em 12 meses de estudo, incluindo hiperplasia mamária, aumento do peso da pituitária, diminuição do peso uterino e aumento do crescimento das fêmeas.

Efeitos hepáticos morfológicos e funcionais reversíveis, consistentes com indução de enzima hepática, foram observados em camundongos, ratos e macacos.

A hipertrofia da célula folicular da tireóide e alterações concomitantes nos níveis plasmáticos dos hormônios tireoidianos ocorreram em ratos e macacos.

A pigmentação de uma série de tecidos, particularmente a tireóide, não foi associada a nenhum efeito morfológico ou funcional.

Aumentos transitórios na velocidade cardíaca, desacompanhadas de efeito na pressão sanguínea, ocorreram em cachorros.

Cataratas triangulares posteriores observadas em cachorros após 6 meses de tratamento em doses de 100 mg/kg/dia foram consistentes com a inibição da biossíntese de colesterol nas lentes. Nenhuma catarata foi observada em macacos *Cynomolgus* dosados com até 225 mg/kg/dia nem em roedores. Monitorização em estudos clínicos não revelou no homem nenhuma opacidade de córnea relacionada à droga.

Nenhuma evidência de redução de neutrófilos ou agranulocitose foi vista nos estudos de toxicidade.

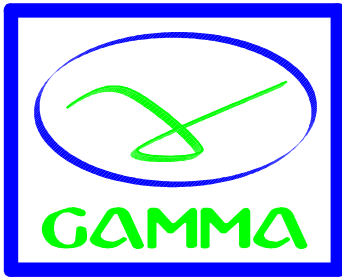
Estas informações, dosagens e posologias foram cedidas por nossos fornecedores e / ou pesquisadas em literaturas técnicas específicas, devendo ser analisadas pelo médico antes de adotadas na Clínica.

GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA.

Avenida Santa Catarina, 66 - Aeroporto- 04635-000 - São Paulo - SP - Brasil



11 5031-6060/FAX 11 5031-4000 www.gamma.com.br



GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO

Estudos de carcinogenicidade: Em estudos em ratos (doses de 0, 20, 75 e 250 mg/kg/dia), a incidência de adenocarcinomas mamários em ratas aumentou em todas as doses, consequência da prolongada hiperprolactinemia.

Em ratos machos (250 mg/kg/dia) e camundongos (250 e 750 mg/kg/dia), houve um aumento na incidência de adenomas benignos da célula folicular tireoidiana, consistente com mecanismos específicos de roedores resultantes da intensificação da depuração de tiroxina hepática.

Estudos de reprodução: Efeitos relacionados aos níveis elevados de prolactina (redução marginal na fertilidade de machos e pseudo-gravidez, períodos prolongados de diestro, aumento do intervalo pré-coito e redução na taxa de gravidez) foram observados em ratos, apesar de estes efeitos não serem diretamente relevantes aos humanos por causa das diferenças de espécie no controle hormonal de reprodução.

A quetiapina não apresentou efeitos teratogênicos.

Estudos de mutagenicidade: Estudos de toxicidade genética com quetiapina mostraram que ela não é mutagênica ou clastogênica.

Indicações:

- Tratamento de esquizofrenia.

Dosagem:

Pode ser tomado durante as refeições, ou entre as refeições, duas vezes ao dia.

Adultos

A dose total diária para os quatro dias iniciais do tratamento é 50 mg (dia 1), 100 mg (dia 2), 200 mg (dia 3) e 300 mg (dia 4). A partir do 4º dia de tratamento, a dose deve ser ajustada até atingir a faixa considerada eficaz de **300 a 450 mg/dia**. Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade de cada paciente, a dose pode ser ajustada na **faixa de 150 a 750 mg/dia**.

Pacientes idosos

Assim como outros antipsicóticos, este insumo deve ser usado com cautela no paciente idoso, especialmente durante o período inicial. O tratamento deve ser iniciado com 25 mg/dia de

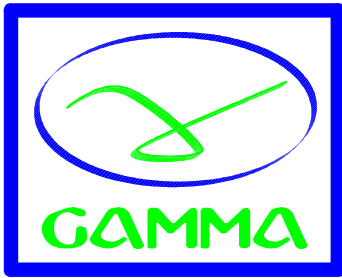
Estas informações, dosagens e posologias foram cedidas por nossos fornecedores e / ou pesquisadas em literaturas técnicas específicas, devendo ser analisadas pelo médico antes de adotadas na Clínica.

GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA.

Avenida Santa Catarina, 66 - Aeroporto- 04635-000 - São Paulo - SP - Brasil



11 5031-6060/FAX 11 5031-4000 www.gamma.com.br



GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO

fumarato de quetiapina, aumentando a dose diariamente em incrementos de 25 a 50 mg, até atingir a dose eficaz que provavelmente será menor que a dose para pacientes mais jovens.

Crianças e adolescentes

A segurança e a eficácia de fumarato de quetiapina não foram avaliadas em crianças e adolescentes.

Pacientes com insuficiência renal e hepática

A depuração de quetiapina está reduzida em aproximadamente 25% em pacientes com insuficiência renal ou hepática. A quetiapina é extensivamente metabolizada pelo fígado e, portanto, deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência hepática conhecida.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática devem iniciar o tratamento com 25 mg/dia de fumarato de quetiapina, aumentando a dose diariamente em incrementos de 25 a 50 mg até atingir a dose eficaz.

Reações adversas:

Principalmente no início do tratamento, podem ocorrer: sonolência, vertigem, prisão de ventre, tontura ao levantar-se, boca seca e aumento de peso, principalmente no início do tratamento.

Interações:

O uso do álcool é contra indicado durante o tratamento com fumarato de quetiapina.

O uso concomitante de fumarato de quetiapina com indutores de enzimas hepáticas, como carbamazepina, pode diminuir substancialmente a exposição sistêmica para a quetiapina. Dependendo da resposta clínica, altas doses de fumarato de quetiapina precisam ser consideradas, se fumarato de quetiapina é usado concomitantemente com indutores de enzimas hepáticas. Durante administração concomitante de fármacos inibidores potentes da CYP3A4 (como antifúngicos azóis e antibióticos macrolídeos), as concentrações plasmáticas de quetiapina podem estar significativamente aumentada, como observado em pacientes em estudos clínicos. Como consequência disto, devem ser usadas doses reduzidas de fumarato de quetiapina. Considerações especiais devem ser administradas em idosos e pacientes

Estas informações, dosagens e posologias foram cedidas por nossos fornecedores e / ou pesquisadas em literaturas técnicas específicas, devendo ser analisadas pelo médico antes de adotadas na Clínica.

GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA.

Avenida Santa Catarina, 66 - Aeroporto- 04635-000 - São Paulo - SP - Brasil



11 5031-6060/FAX 11 5031-4000 www.gamma.com.br



GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO

debilitados. A relação risco/benefício precisa ser considerada como base individual em todos os pacientes.

Contra-indicações:

- Gravidez
- Lactação
- Devido ao seu efeito primário no sistema nervoso central, a quetiapina pode interferir com atividades que requeiram alerta mental. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas.

Precauções:

Doenças concomitantes

Fumarato de quetiapina deve ser usado com precaução em pacientes com doença cardiovascular conhecida, doença cerebrovascular ou outras condições que os predisponham à hipotensão. Pode induzir hipotensão ortostática, especialmente durante o período inicial de titulação da dose. Isto é mais comum em pacientes idosos do que em pacientes mais jovens. Em estudos clínicos, a quetiapina não foi associada ao aumento persistente dos intervalos QTc. No entanto, assim como para outros antipsicóticos, deve-se ter cautela ao prescrever quetiapina com fármacos que prolonguem o intervalo QTc, especialmente no idoso.

Convulsões

Em estudos clínicos controlados não foi observada diferença na incidência¹⁰ de convulsões em pacientes tratados com fumarato de quetiapina ou placebo. Assim como outros antipsicóticos, recomenda-se cautela ao tratar pacientes com história de convulsões.

Discinesia tardia

Em estudos clínicos controlados, a incidência de sintomas extrapiramidais não foi diferente do placebo em toda a faixa de dosagem recomendada. Isto prediz que fumarato de quetiapina tem menor potencial de induzir discinesia tardia do que outros agentes antipsicóticos. Entretanto, se sinais e sintomas¹ de discinesia tardia aparecerem, deve ser considerada uma redução da dose ou a descontinuação de fumarato de quetiapina.

Síndrome neuroléptica maligna

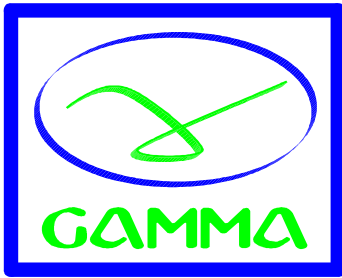
Estas informações, dosagens e posologias foram cedidas por nossos fornecedores e / ou pesquisadas em literaturas técnicas específicas, devendo ser analisadas pelo médico antes de adotadas na Clínica.

GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA.

Avenida Santa Catarina, 66 - Aeroporto- 04635-000 - São Paulo - SP - Brasil



11 5031-6060/FAX 11 5031-4000 www.gamma.com.br



GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO

Síndrome neuroléptica maligna tem sido associada ao tratamento antipsicótico. As manifestações clínicas incluem hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, instabilidade autonômica e creatina fosfoquinase elevada. Caso isto ocorra, fumarato de quetiapina deve ser descontinuado e tratamento médico apropriado deve ser administrado.

Referências:

- Fabricante
- Martindale, Thirty-fifth edition
- The Merck index, fourteenth edition

Estas informações, dosagens e posologias foram cedidas por nossos fornecedores e / ou pesquisadas em literaturas técnicas específicas, devendo ser analisadas pelo médico antes de adotadas na Clínica.

GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA.

Avenida Santa Catarina, 66 - Aeroporto- 04635-000 - São Paulo - SP - Brasil



11 5031-6060/FAX 11 5031-4000 www.gamma.com.br